

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Charakterisierung bewegungssensitiver
kortikaler Areale mittels funktioneller
Kernspintomografie**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Oliver Fasold
aus Hameln

Dekan: Prof. Dr. M. Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. A. Villringer
2. Prof. Dr. A. Kleinschmidt
3. Prof. Dr. H.P. Thier

Datum der Promotion: 13.09.04

Abstract/Keywords

We aimed to identify convergence between visual and vestibular afferents in the human cortex on individually unfolded cortical hemispheres by functional magnetic resonance imaging (fMRI). Furthermore analogies with studies in different non-human primates (Guldin & Gruesser, 1998) were discussed. Five normal subjects were examined with fMRI with two separate experimental paradigms. We implemented caloric vestibular stimulation as first experiment, additionally visual motion stimulation was executed. In at least one out of two vestibular datasets (right, left caloric stimulation) overlaps in the conjunction analysis with the visual motion paradigm occurred. A widespread system of cortical visual-vestibular convergence was shown. The activation map comprised foci in the precentral cortex, parts of the central sulcus, the posterior insula, the posterior cingular sulcus, the intraparietal sulcus and the lateral occipital sulcus. Individual differences occurred in respect to the size of convergence and specific localization within the sulci. The results partly confirm observations made in non-human primates. For the first time vestibular input to the MT/MST-complex was shown, as describe in the macaque (Bremmer et al., 1999). Additional multimodal input was seen in area PIVC. Keywords: fMRI, vestibular, visual, multimodal

Zusammenhänge der visuell-vestibulären Interaktion im Kortex des Menschen sollten auf grafisch individuell rekonstruierten und entfalteten Kortexoberflächen dargestellt und in Bezug zu den bisher vor allem aus tierexperimentellen Studien gewonnenen Daten (Guldin & Grüsser, 1998) diskutiert werden. Durch die Experimente sollte ein Beitrag zu einem grundlegenden Verständnis räumlicher Orientierungsprozesse beim Menschen geleistet werden. Mittels funktioneller Kernspintomografie (fMRI) wurden fünf Probanden untersucht, welche während zweier Experimente mit jeweils einem vestibulärem sowie einem visuellen Reiz stimuliert wurden (vestibuläre kalorische Stimualtion, visuelle Bewegungsstimulation). Bei den gemessenen Probanden kam es jeweils bei mindestens einem der zwei vestibulären Datensätze (li./re. kalorische Spülung) in der Conjunction Analysis zu Überlappungen mit den dargestellten Arealen der visuellen Stimulation. Es konnte ein weitverzweigtes System von visuell-vestibulären kortikalen Arealen dargestellt werden, mit Aktivierungen des präcentralen Kortex, Teilen des Sulcus centralis, der hinteren Insel, des hinteren Sulcus cinguli, des Sulcus intraparietalis, sowie des lateralen Okzipitallappens. Interindividuelle Unterschiede manifestierten sich in der Größe der Überlappungen und deren genauer Lokalisation im jeweiligen Sulcus. Die Ergebnisse bestätigten einen Teil der aus tierexperimentellen Studien bekannten Beobachtungen. Erstmals konnte beim Menschen eine vestibuläre Erregung des MT/MST-Komplexes, wie es im Macaque-Affen beschrieben wurde (Bremmer et al., 1999) belegt werden. Ebenso wurde die Multimodalität von MT/MST und des Arelas PIVC im humanen Kortex erstmals beschrie-ben. Schlagworte: fMRI, vestibulär, visuell, multimodal

Inhalt

Abstract/Keywords	iii
1 Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Einleitung.....	1
1.1.1 Hintergrund.....	1
1.1.1.1 Vestibuläres System.....	1
1.1.1.2 Visuelles System.....	1
1.1.1.3 Propriozeptives System.....	4
1.1.1.4 Funktionelle Ergänzung der drei Systeme	5
1.1.2 Stand der Forschung.....	7
1.1.2.1 Tierexperimentelle Versuche.....	7
1.1.2.2 Untersuchungen am Menschen	9
1.1.3 Problemstellung.....	13
1.2 Zielsetzung	14
1.2.1 Etablierung eines geeigneten vestibulären Stimulus in der funktionellen Kernspin-tomografie zur Darstellung des vestibulären kortikalen Systems.....	14
1.2.2 Charakterisierung bewegungssensitiver visueller Kortexareale mittels eines niedrig kontrastierten Stimulus	14
1.2.3 Identifizierung multimodaler bewegungssensitiver Areale auf individuell rekonstruierten Kortexoberflächen	15
2 Methodik	17
2.1 Allgemeine Methodik.....	17
2.1.1 Grundlagen der funktionellen Bildgebung	17
2.1.2 Funktionelle Kernspintomografie.....	17
2.1.2.1 Biophysikalische Grundlagen.....	18
2.1.2.2 Echo-planar-imaging (EPI)	18
2.1.2.3 Neurovaskuläre Kopplung.....	18
2.1.2.4 Modelle zur Erklärung der Hyperoxygenierung.....	19
2.1.2.5 Verhältnis von neuronaler Aktivität und Blutfluss	20
2.1.3 Das BOLD Signal	21
2.1.4 Grafische 3D-Rekonstruktion	22
2.2 Spezielle Methodik	23
2.2.1 Probanden.....	23
2.2.2 Versuchsaufbau	23
2.2.2.1 Vestibuläre Stimulation.....	23
2.2.2.2 Visuelle Stimulation	24
2.2.3 MRI-Messungen	25
2.2.3.1 EPI-Sequenzen	25
2.2.3.2 T1-Sequenzen.....	26
2.2.4 Datenanalyse	26
2.2.4.1 Anatomische Messungen	27
2.2.4.2 Funktionelle Messungen	27
2.2.4.3 Statistische Analyse	28
2.2.4.4 Grafische Oberflächenrekonstruktion und Auffaltung des Gehirns	30
2.2.4.5 Darstellung der funktionellen Daten beider Versuche auf der dreidimensionalen Kortexoberfläche	32

3	Ergebnisse	33
3.1	Ergebnisse / BOLD-Signal-Anstiege	33
3.1.1	Vestibuläre Stimulation	33
3.1.2	Visuelle Stimulation	34
3.1.3	Konjunktions-Analysen	36
3.1.3.1	Rechter Okzipitallappen	36
3.1.3.2	Rechter parieto-insulärer Kortex	36
3.1.3.3	Rechter Temporallappen	36
3.1.3.4	Rechter Parietallappen	38
3.1.3.5	Rechter Sulcus centralis und Sulcus praecentralis	38
3.1.3.6	Rechter medialer Kortex	40
3.1.3.7	Linkshemisphärische Aktivierungen	40
4	Diskussion	45
4.1	Visuell-vestibuläre Areale im humanen Kortex	45
4.1.1	Parieto-insulärer Kortex	45
4.1.2	Temporallappen	47
4.1.3	Parietallappen	49
4.1.4	Okzipitallappen	51
4.1.5	Sulcus centralis und Sulcus praecentralis	52
4.1.6	Cingulum	54
4.1.7	Rechtshemisphärische Organisation räumlicher Orientierung	56
4.2	Räumliche Orientierung	57
4.2.1	Wahrnehmung von Bewegung	57
4.2.2	Synergistische Interaktion	57
4.2.3	Klinische Relevanz	60
4.3	Ausblick	62
5	Zusammenfassung	63
6	Literatur	65
7	Abkürzungen	76
8	Danksagung	79
9	Eidesstattliche Erklärung	81

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

1.1.1 Hintergrund

Unsere Fähigkeit, als autonome lebende Systeme adäquat im Raum interagieren zu können, hängt entscheidend vom Zusammenspiel dreier verschiedener sensorischer Systeme ab. Diese sollen im Folgenden beschrieben werden.

1.1.1.1 Vestibuläres System

Das vestibuläre System überträgt, vom Gleichgewichtsorgan im Innenohr ausgehend, neuronale Impulse, die nach Fortleitung über die bipolaren Zellen des Ganglion vestibulare sowie spezifische Verschaltungen in den medullären Vestibulariskernen, zur Wahrnehmung von Eigenbewegung führen. Sowohl das Archizerebellum als auch die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark erhalten dabei Afferenzen (Abbildung 1-1).

Im Rezeptororgan dienen die labyrinthären Bogengänge als primäre Detektoren für Winkelbeschleunigungen, während von den Otholithenorganen die Übermittlung von Linearbeschleunigungsreizen ausgeht. Konstante Geschwindigkeit kann vom vestibulären System nicht erfasst werden (Kelly, 1991).

1.1.1.2 Visuelles System

Visuelle Reize tragen zu einem als „räumlich“ empfundenen Eindruck einer Außenwelt bei, in der der eigene Körper eine bestimmte Position einnimmt. Diese aktivieren eine neuronale Bahn, die von den sensorischen Zellen der Retina über Nervus opticus und Corpus geniculatum laterale zum primären visuellen Kortex in der Area Calcarina des Okzipitallappens führt und von dort zu den sekundären visuellen Arealen. Dabei erfolgt eine parallele Verarbeitung von verschiedenartigen Reizen. Räumliche Eindrücke und Bewegungen werden innerhalb des *magnozellulären* Verschaltungsweges verarbeitet, dem ein form- und farbspezifischer *parvozellulärer* Pfad gegenübersteht. Die Ausdrücke beziehen sich auf die großen (Typ M) und kleinen (Typ P) Ganglienzellen von Retina und Corpus geniculatum laterale, die die ersten Stationen der parallelen Merkmalsextraktion bilden. Der magnozelluläre Weg führt im primären visuellen Kortex durch verschiedene Zellschichten der Regionen V1 bis V4 und mündet im bewegungssensitiven *medialen superioren temporalen Kortex (MT/MST)* (Kandel, 1991). Die funktionelle Segregation des visuellen Systems ist in Abbildung 1-2 schematisch dargestellt.

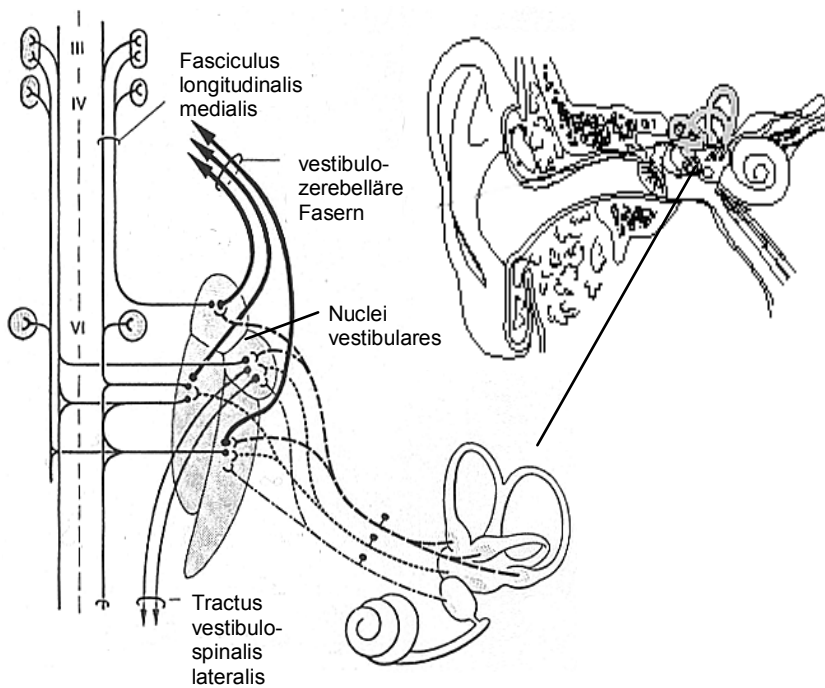


Abbildung 1-1:
Schematische Darstellung vom medullären Anteil des vestibulären Systems. Die Augenmuskelkerne III, IV und VI stehen über den Fasciculus longitudinalis medialis, in dem auch Afferenzen aus der Hals- und Nackenmuskulatur verlaufen (hier nicht dargestellt), mit dem vestibulären Kernkomplex in Verbindung. Vestibulozerebelläre Neuronen stellen eine Verbindung zum Flocculus und Nodulus des Kleinhirns (Archizerebellum) her. Der Tractus vestibulospinalis lateralis deszendiert zu den Gamma - und Alpha-Motorneuronen des Spinalmarks (Duus, 1995).

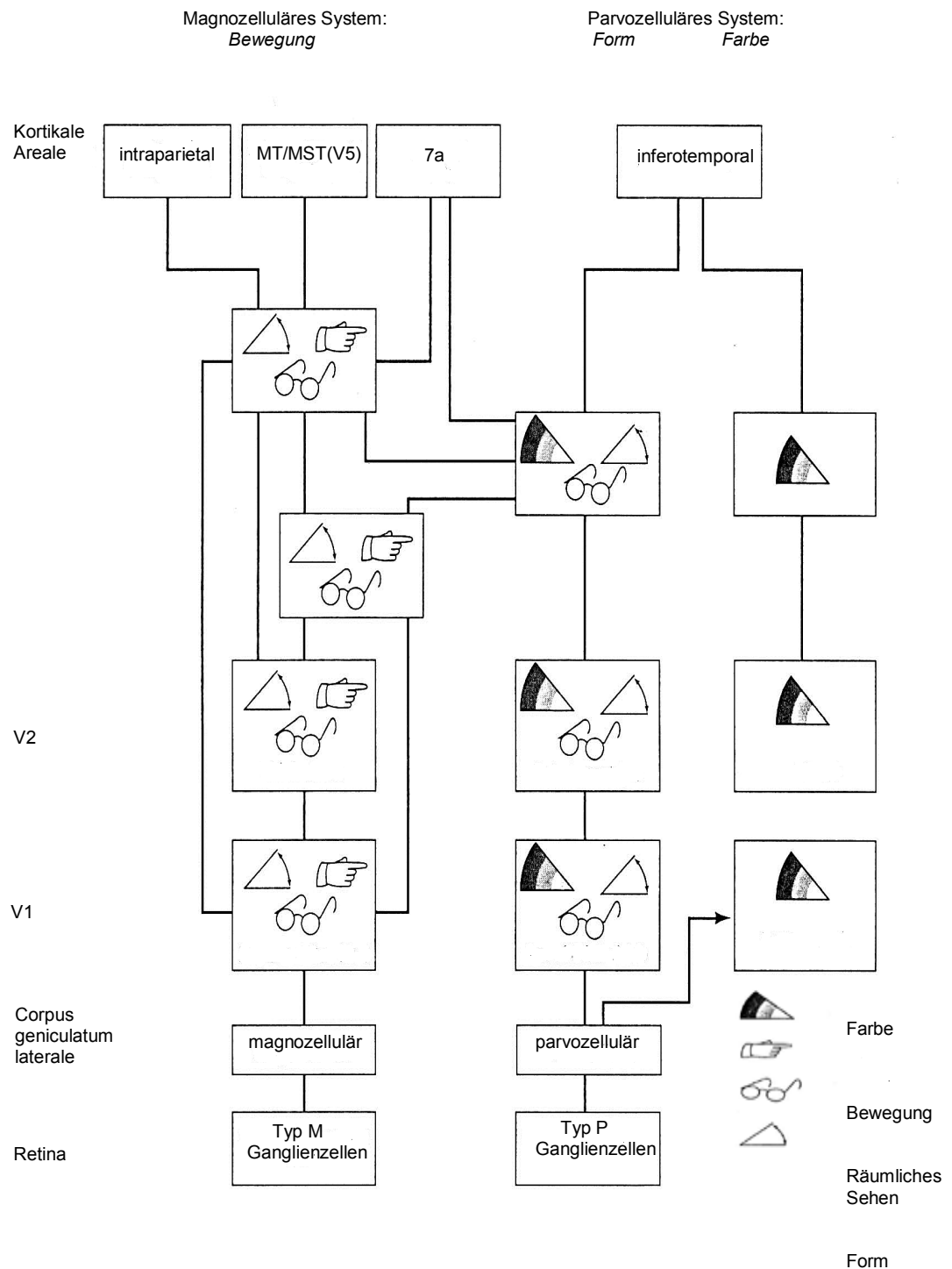


Abbildung 1-2:

Parallele Merkmalsextraktion visueller Reize beim Makaken (modifiziert nach DeYoe / Van Essen). Die großen Ganglienzellen der Retina werden als Typ M (magnozellulär), die kleinen als Typ P (parvozellulär) (Kandel, 1991).

visueller Reize beim Makaken (modifiziert nach DeYoe / Van Essen). Die großen Ganglienzellen der Retina werden als Typ M (magnozellulär), die kleinen als Typ P (parvozellulär) (Kandel, 1991).

1.1.1.3 Propriozeptives System

Einen dritten Weg der Eigenbewegungswahrnehmung stellen die propriozeptiven Afferenzen aus der Hals-, Nacken- sowie Extremitätenmuskulatur dar. Als Rezeptororgane dienen die Muskelspindeln und Golgischen Sehnenorgane, die über periphere sensible Nervenfasern mit dem Rückenmark in Verbindung stehen. Im Zentralen Nervensystem erfolgt die weitere Fortleitung über Funiculus posterior und lateralen ventroposterioren Thalamus zum somatosensorischen Kortex im Bereich des Sulcus centralis (Abbildung 1-3).

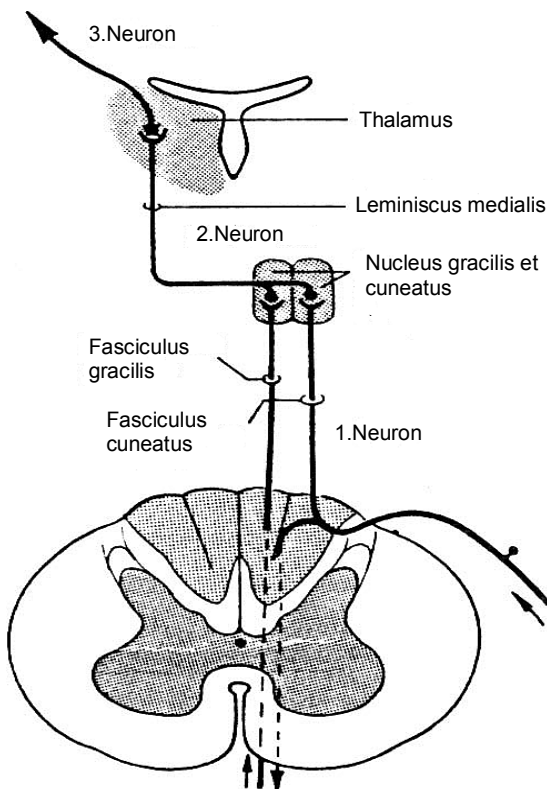


Abbildung 1-3: Änderungen der Lageempfindung, Vibrations-, Tast- und Druckreize werden über das propriozeptive Hinterstrangsystem zentralwärts geleitet (Duus, 1995).

1.1.1.4 Funktionelle Ergänzung der drei Systeme

Die gegenseitige Ergänzung des vestibulären, visuellen und propriozeptiven Systems wird schon auf Hirnstammebene deutlich. So verlaufen im Fasciculus longitudinalis medialis Afferenzen der Hals- und Nackenmuskulatur, der prätektalen sowie der vestibulären Kerne (Abbildung 1-1), wodurch die Koordination von sowohl willkürlichen als auch reflektorischen Kopf- und Augenbewegungen ermöglicht wird. Als Beispiel sei auf das Zusammenwirken von vestibulo-okulärem Reflex (VOR), zerviko-okulärem Reflex und optokinetischen Augenbewegungen verwiesen, die bei Kopfwendung zu einer gegenläufigen Augenbewegung führen, so dass ein stabiles Bild auf der Retina resultiert.

Auch die sensorischen Limitierungen der jeweiligen Rezeptoren, wie z.B. das Unvermögen des Vestibularorgans, konstante Geschwindigkeit zu erfassen oder die Unfähigkeit der retinalen Zellen und der frühen visuellen Areale zwischen Eigenbewegung und einer Bewegung der Umgebung zu differenzieren, legen die multimodale Integration dieser Afferenzen nahe (Thier *et al.*, 2001).

Crowell und Mitarbeiter (1998) konnten in einem psychophysischen Experiment die Relevanz extraretinaler sensorischer Systeme bei primär visueller Eigenbewegungswahrnehmung demonstrieren. Wenn wir uns beispielsweise geradlinig vorwärtsbewegen, so entsteht durch die Eigenbewegung ein strahlenförmig bewegtes Muster auf der Retina. Dabei entspricht das Zentrum der radialen Expansion der Bewegungsrichtung. Wenn sich bei konstanter Vorwärtsbewegung die Blickrichtung durch Augen- oder Kopfbewegungen ändert, so resultiert ein komplexeres retinales Abbild, das jedoch nichts an der wahrgenommenen Bewegungsrichtung ändert. Wird ein solches Muster aber experimentell auf einem Bildschirm erzeugt, so berichten Versuchspersonen, dass sie sich in einer Kurve zu bewegen glauben, da die Modifikation der visuellen Wahrnehmung durch extraretinale Reize nicht erfolgt (Abbildung 1-4).

Durch ergänzende Untersuchungen konnten die extraretinalen Einflüsse, die unter physiologischen Bedingungen eine Differenzierung zwischen Eigenbewegung und Bewegung der Umwelt erlauben, als vestibulär und propriozeptiv identifiziert werden. Eine weitere Rolle spielt die motorische Efferenzkopie der Kopfbewegung (Crowell *et al.*, 1998; Andersen *et al.*, 1999).

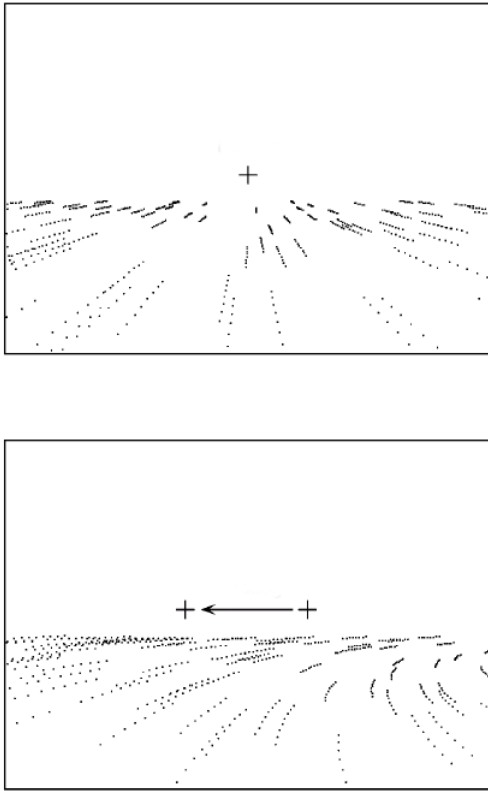


Abbildung 1-4:

Darstellung vorwärtsgerichteter simulierter Eigenbewegung (oben) bzw. Simulation der retinalen Verschiebung bei gleichzeitigem Blick nach rechts (unten). Oben verlaufen alle Punktbewegungen auf den Beobachter zu, der sich in Richtung des Kreuzes (+) zu bewegen glaubt. Das Muster unten wird als Vorwärtsbewegung in einer Kurve nach rechts interpretiert, obwohl es dem retinalen Bild bei Vorwärtsbewegung mit gleichzeitiger Kopfwendung nach rechts entspricht. Gleichzeitig findet eine Verschiebung der subjektiven Bewegungsrichtung nach links statt. Unter physiologischen Bedingungen wird diese retinale Verschiebung durch den Einfluss vestibulärer und propriozeptiver Afferenzen "korrigiert", so dass das obere Muster wahrgenommen wird (Crowell et al., 1998).

Die drei Systeme können jedoch auch zu missverständlichen bzw. sich nicht ergänzenden Wahrnehmungen führen. So mag wohl fast jedem Bahn-Reisenden die Erfahrung nicht fremd sein, durch einen visuell vermittelten Bewegungseindruck eines vor dem Abteiffenster anfahrenen Zuges auf dem Nachbargleis, selbst Eigenbewegung zu empfinden, obwohl der eigene Zug aber tatsächlich noch im Bahnhof auf das Abfahrtsignal wartet - also eine sensorische Verknennung der Situation vorliegt. Hier werden die Limitierungen der verschiedenen Eigenbewegungssysteme deutlich, da eine Modulation der visuellen Bewegungswahrnehmung durch vestibuläre oder propriozeptive Rezeptoren nicht stattfindet. Weder Beschleunigung noch Körperbewegung sind detektierbar. Nur der Blick zum sich jenseits des gegenüberliegenden Fensters befindenden Bahnsteig, kann - beim sensiblen Individuum unter Umständen nach kurzzeitigem Missempfinden - die gewöhnlich als beruhigend empfundene Klarheit über den eigenen räumlichen Aufenthaltsort bringen.

Kortikale „Repräsentation“

Dem visuelle, vestibuläre sowie propriozeptive Afferenzen integrierenden räumlichen Orientierungssystem schreiben einige Autoren dreidimensionale Koordinaten zu, die als sowohl „egozentrisch“, d.h. auf den Körper, als auch „exozentrisch“, d.h. auf die Umgebung bezogen, bezeichnet werden (Brandt und Dieterich, 1999). Dabei wird von einer „internen Repräsentation“ eines uns umgebenden äußeren Raumes ausgegangen, die permanente Aktualisierungen durch die Sinnesorgane erfährt. Demnach erfolgt eine Umwandlung von aus dem visuellen System stammenden zunächst retinotopen, d.h. jedem einzelnen rezeptiven Feld zugeordneten „Informationen“, in „spatiotope“ Koordinaten eines ego- und exozentrischen Orientierungssystems. Auf die Schädelposition bezogene Impulse des Vestibularsystems, propriozeptive Afferenzen der Muskelspindeln und motorischer Efferenzkopie der Augenstellung werden dabei transformiert und integriert (Karnath *et al.*, 1994).

Tatsächlich belegten in den letzten Jahren mehrere Studien ein multimodales kortikales Zusammenspiel beim Primaten. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.1.2 Stand der Forschung

1.1.2.1 Tierexperimentelle Versuche

Erste neurowissenschaftliche Experimente, die auf den multimodalen Charakter der Bewegungswahrnehmung hingewiesen haben, wurden an verschiedenen Affenspezies mittels elektrophysiologischer Ableitung kortikaler Zellen durchgeführt. So gelang es Ödkvist in der im anterioren Sulcus centralis gelegenen, zuvor als somatosensorisches Projektionsfeld von Muskelspindelafferenzen beschriebenen *Area 3a* (Schwarz *et al.*, 1973), Impulse des elektrisch stimulierten Nervus vestibularis nachzuweisen (Ödkvist *et al.*, 1974).

Visuelle und vestibuläre Afferenzen mit Projektion auf gemeinsame kortikale Zentren konnten in mehreren Versuchen identifiziert werden. Beispielsweise zeigten Zellen in der *Area 2v* des intraparietalen Sulcus sowohl bei der als Beschleunigungsreiz dienenden passiven Bewegung auf einem Drehstuhl als auch unter optokinetischer-, d.h. Nystagmus auslösender visueller Stimulation, eine erhöhte neuronale Aktivität (Büttner und Büttner, 1978). Ähnliche Formen der Multimodalität konnten in der *Area 7* des unteren Parietallappens (Kawano *et al.*, 1980; Faugier-Grimaud und Ventre, 1989; Andersen *et al.*, 1987), in der sogenannten *Visual Posterior Sylvian Area (VPS)* der temporo-parietalen Übergangszone (Guldin und Grüsser, 1998) sowie im *medialen superioren Temporallappen (MST)* (Thier und Erickson, 1992; Bremmer *et al.*, 1999) beobachtet werden, wobei ebenso optokinetische Stimulation und passive Bewegung des Tieres als Reize dienten.

Als Kernregion eines multimodalen Netzwerks der Bewegungskontrolle wurde der *parieto-insuläre vestibuläre Kortex (PIVC)*, in dem Afferenzen aller drei beschriebenen sensorischen Systeme münden, bezeichnet (Guldin und Grüsser, 1998). Diese Aussage beruht auf Experimenten, in denen zunächst kortikale Mikroelektrodenableitungen von vestibulär, optokinetisch sowie somatosensorisch stimulierten Affen zur Identifikation von Arealen führten, deren Konnektivität postmortal untersucht wurde (Grüsser *et al.*, 1990a; Grüsser *et al.*, 1990b; Guldin und Grüsser, 1998). Die Ergebnisse bestätigten außerdem die bereits erwähnten früheren Versuche, da direkte Projektionen zu *PIVC* von *Area 7*, *3a*, *2v* sowie indirekte Verbindungen mit *VPS* und *MST*, nachgewiesen werden konnten. Ein weiteres direktes vestibuläres Projektionsfeld, das zusätzlich efferent mit *3a*, *PIVC* und *VPS* in Verbindung steht, wurde im Cingulum identifiziert (Akbarian *et al.*, 1993; Guldin und Grüsser, 1998).

Abbildung 1-5 stellt die bei den verschiedenen Affenspezies gefundenen multimodalen Areale zusammenfassend dar.

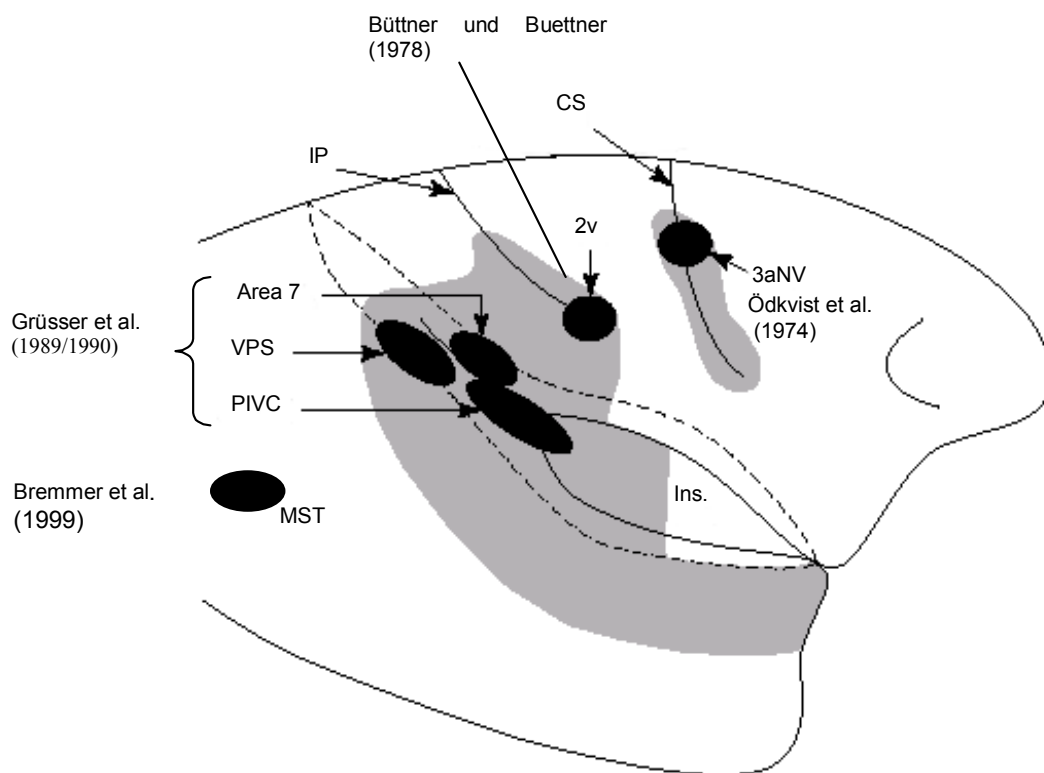


Abbildung 1-5:

Die laterale rechte Oberfläche eines schematischen Primatenkortex (modifiziert nach Guldin und Grüsser), bei dem der Sulcus lateralis sylvii aufgefaltet ist. Die grau schattierte Fläche schließt alle Areale ein, die bisher beim Menschen oder Affen als vestibulär bezeichnet wurden. In den schwarzen Regionen konnten verschiedene Forschungsgruppen vestibulär induzierte Einzelzellaktivität nachweisen. Alle diese Areale reagierten nicht nur auf vestibuläre, sondern auch auf Reize anderer Modalitäten (CS=Sulcus centralis; IP=Sulcus intraparietalis; Ins=Insel).

1.1.2.2 Untersuchungen am Menschen

Ein analog zu den tierexperimentellen Versuchen möglicherweise ebenfalls multimodaler Charakter humaner Eigenbewegungsverarbeitung auf kortikaler Ebene konnte bisher nur hypothetisch formuliert werden (Brandt und Dieterich, 1999).

Allerdings gab es in den letzten Jahren erste Hinweise aus verschiedenen funktionellen Bildgebungsstudien (Positronenemissionstomografie = PET, funktionelle Kernspintomografie = fMRI). Diese beinhalteten im Gegensatz zu den umfangreichen tierexperimentellen Studien überwiegend nur jeweils eine Stimulusqualität und können demnach als *unimodal* bezeichnet werden.

Unimodal vestibuläre Experimente

Die von Bottini und Mitarbeitern 1994 durchgeführte positronenemissionstomografische (PET) Studie zeigte nach kalorischer Stimulation des Vestibularorgans mit Eiswasser einen erhöhten regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) in der hinteren Inselregion sowie im unteren primären sensorischen Kortex, die zusammenfassend in Anlehnung an Grüsser (s.o.) als *humaner PIVC* interpretiert wurden (Bottini *et al.*, 1994).

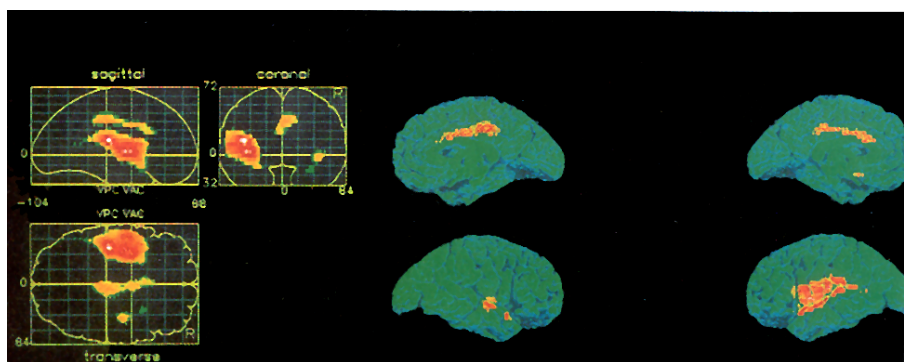


Abbildung 1-6:
Darstellung des regionalen zerebralen Blutflusses nach kalorischer vestibulärer Stimulation mittels H2-O15-PET (Bottini *et al.*, 1994).

Die galvanische vestibuläre Stimulation, bei der ein zwischen den Processus mastoidei fließender Stromimpuls einen kurzen rotatorischen Nystagmus und Eigenbewegungsempfinden auslöst, führte in zwei kernspintomografischen (fMRI) Studien zum BOLD-Kontrast-Anstieg in dieser Region (Bucher *et al.*, 1998; Lobel *et al.*, 1998). Kürzlich gelang es, die kalorische vestibuläre Stimulation mit Wasser erstmals im Kernspintomografen erfolgreich durchzuführen (Suzuki *et al.*, 2001). Die Autoren der Studie betonten dabei besonders die jeweils kontralateral zum stimulierten Vestibularorgan gefundenen Aktivierungen im mittleren insulären Gyrus sowie eine rechtshemisphärielle Dominanz im intraparietalen Sulcus.

Unimodal visuelle Experimente

Die visuelle Bewegungsstimulation ermöglichte die Identifikation des zunächst als V5 bezeichneten humanen *MT/MST*-Komplexes, der abweichend von den tierexperimentellen Daten mittels PET und fMRI im okzipito-temporalen Übergangsbereich lokalisiert werden konnte (Zeki *et al.*, 1991; Watson *et al.*, 1993; Tootell *et al.*, 1995). Aufgrund der engen Lagebeziehung von *MT* und *MST* zueinander war eine Differenzierung der Areale im humanen Kortex in funktionellen Bildgebungsstudien bisher jedoch nicht möglich (Tootell *et al.*, 1996; Sunaert *et al.*, 1999). Die Beteiligung nicht rein visueller Areale bei der visuellen Bewegungswahrnehmung konnte von Dupont *et al.* (1994) in einer PET-Studie aufgezeigt werden. Neben rCBF-Erhöhungen im primären visuellen Kortex sowie *MT/MST* legten die Blutflussveränderungen im oberen temporalen Kortex und im Sulcus lateralis einen Bezug zum vestibulären System nahe. Die Beteiligung des Sulcus centralis wurde als möglicher Hinweis auf vestibulär-visuelle oder somatosensorisch-visuelle Interaktionen interpretiert (Dupont *et al.*, 1994). Sunaert und Mitarbeiter (1999) berichteten in einer umfangreichen fMRI-Studie von ähnlichen Ergebnissen bei visueller Bewegungsstimulation. Auch hier wurden sowohl kortikale visuelle Areale des magnozellulären Pfades wie V1, V3a und *MT/MST* (siehe Abbildung 1-2) als auch nicht rein visuelle Bereiche beschrieben. Dazu zählten der obere Temporallappen, die hintere Insel, das hintere Cingulum sowie zwei frontale Areale. Abweichend von anderen Autoren wurde die Lokalisation in der posterioren Insel allerdings nicht als *humaner PIVC*, sondern als *humanes VPS*-Areal gedeutet, wodurch aber wie auch bei den meisten anderen beschriebenen Lokalisationen ein Bezug zum vestibulären System nahe gelegt wurde (Sunaert *et al.*, 1999).

Neben den klassischen visuellen Bewegungsstimuli, wie etwa expandierende und kontrahierende Ringe (Tootell *et al.*, 1995) oder flackernde Punktmuster (Dupont *et al.*, 1994; Sunaert *et al.*, 1999), kamen wie in den Tierexperimenten auch optokinetische Reize zum Einsatz. In zwei fMRI-Studien beschrieben die Autoren sowohl stimulusassoziierte BOLD-Kontrast-Erhöhungen im okzipito-temporalen als auch im insulären Kortex, die als *MT/MST* und *humaner PIVC* interpretiert wurden (Bucher *et al.*, 1997; Dieterich *et al.*, 1998).

Mit Ausnahme der von Lobel durchgeführten galvanischen Studie, bei der aufgrund der bilateralen Stimulation keine Aussage über hemisphärielle Spezialisierungen in der Verarbeitung von Bewegungsreizen getroffen werden konnte, wurde in den übrigen erwähnten Arbeiten von einer deutlichen rechtshemisphäriellen Dominanz bei der Verarbeitung der vestibulären und visuellen Stimuli berichtet.

Multimodale Experimente

Die Ergebnisse einer ersten multimodalen fMRI-Studie, die visuelle, somatosensorische sowie auditorische Stimuli kombinierte und eine durch alle drei Stimuli aktivierte hintere Inselregion beschrieb, wurden kürzlich publiziert (Abbildung 1-7) (Downar *et al.*, 2000). Vestibuläre Reize kamen hier jedoch nicht zum Einsatz.

Eine aktuelle PET-Studie von Bottini *et al.* kombinierte die kalorische vestibuläre Stimulation mit Vibrationsreizen an der Hals- und Nackenmuskulatur. Die dabei identifizierten vestibulär-somatosensorischen Hirnregionen umfassten neben der Insel die parietale *Area SII* sowie die temporo-parietale Übergangszone. Eine multimodal deaktivierte Region im extrastriären visuellen Kortex wurde als *MT/MST*-Komplex interpretiert (Abbildung 1-8) (Bottini *et al.*, 2001).

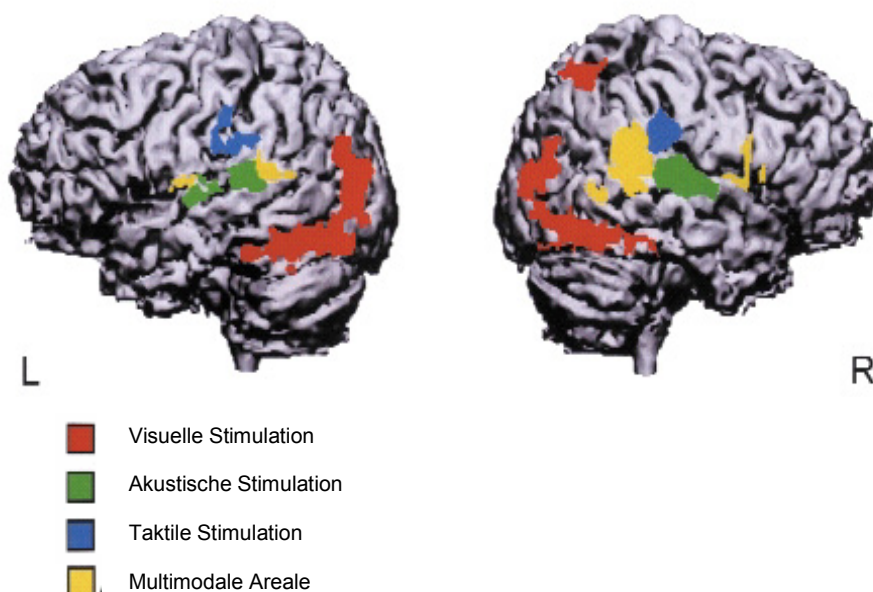


Abbildung 1-7:

Zusammenfassende Darstellung der Gruppenanalyse (n=10) nach Stimulation mit verschiedenen Reizen auf einem standardisierten Hirnmodell. Während die unimodalen Aktivierungen hauptsächlich in den entsprechenden Assoziationsarealen zu finden sind, zeigt sich eine streng nach rechts lateralisierte Multimodalität (Downar *et al.*, 2000).

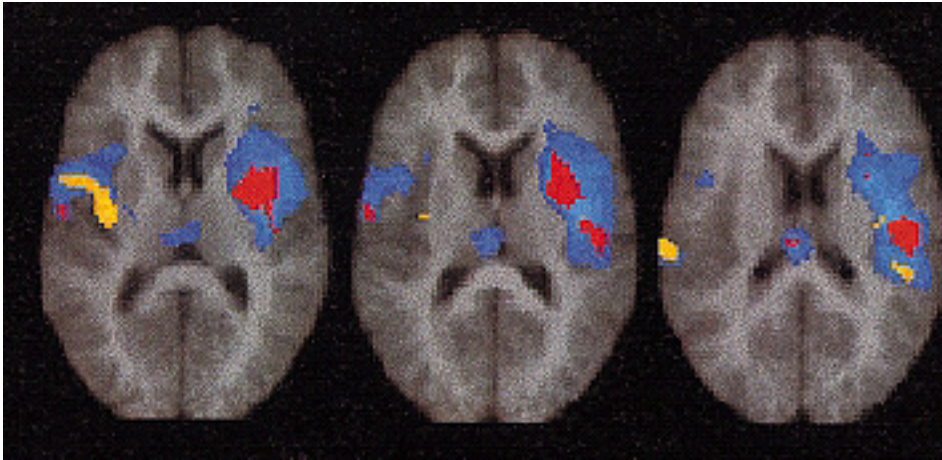


Abbildung 1-8:
Hirnregionen die bei vestibulärer kalorischer Stimulation und ipsilateraler somatosensorischer Stimulation einen Anstieg des rCBF zeigten (Messung mit H₂-O₁₅-PET). Alle dargestellten Regionen sprachen auf den somatosensorischen Reiz an. In den blauen Arealen aktivierte die vestibuläre Stimulation nicht signifikant stärker als die somatosensorische. Gelb symbolisiert einen signifikant größeren Einfluss der vestibulären Stimulation. In den roten Regionen war der Anteil beider Modalitäten an der Aktivierung etwa gleich groß (Bottini et al., 2001).

Visuell-vestibuläre Interaktion

Brandt und Mitarbeiter fassen das vermutete multimodale Zusammenspiel auf kortikaler Ebene als reziprok-inhibitorisch auf. Der Kern der Hypothese besteht aus der Postulation einer wechselseitigen Hemmung visueller und vestibulärer Aktivierungen, abgeleitet aus den Ergebnissen zweier PET-Studien. So zeigte sich ein reduzierter zerebraler Blutfluss in der posterioren Insel nach visueller Bewegungsstimulation mit einem Eigenbewegungsempfinden auslösenden Reiz (Brandt *et al.*, 1998). Des Weiteren wurden die von Wenzel *et al.* publizierten Ergebnisse, die nach kalorischer Stimulation einen deaktivierten visuellen Kortex beschrieben (Wenzel *et al.*, 1996a), als Beleg einer vestibulär-visuellen Inhibition gewertet.

Zusammenfassend kann aufgrund der inhomogenen Datenlage bisher nicht von einem schlüssigen Konzept einer multimodalen Integration von Bewegungsreizen auf kortikaler Ebene beim Menschen gesprochen werden, da sowohl die verschiedenen Versuchsparadigmen als auch deren Ergebnisse nur einen begrenzten Bezug zu tierexperimentellen Studien erlauben. Zwar ergaben die meist unimodalen Experimente erste Hinweise auf humane Analoga der beim Affen identifizierten Areale, doch haben sich die daraus abgeleiteten Interpretationen z.T. als inkonsistent erwiesen. Insbesondere die These einer reziprok-inhibitorischen visuell-vestibulären Interaktion scheint fraglich, da bei visueller Bewegungsstimulation sowohl eine Aktivierung in der hinteren Insel (Abbildung 1-9) (Bucher *et al.*, 1997; Dieterich *et al.*, 1998) als auch ein verminderter zerebraler Blutfluss beschrieben wurde (Brandt *et al.*, 1998; Kleinschmidt *et al.*, 1999).

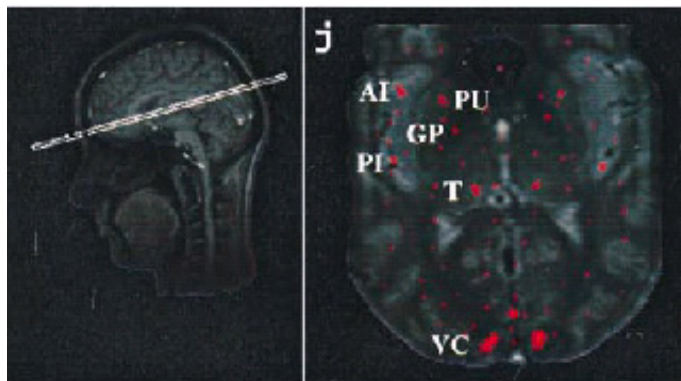


Abbildung 1-9:
Aktivierung der hinteren Insel (PI) nach visueller Stimulation in einem fMRI-Experiment (Dieterich et al., 1998).

Zu Klarheit könnten Experimente beitragen, die multimodal konzipiert sind, d.h. *verschiedene* Stimuli beinhalten, um mögliche Gemeinsamkeiten oder Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung in einem Probandenkollektiv gezielt darstellen zu können. Obwohl die Arbeiten von Downar (2000) und Bottini (2001) in diesem Sinne einen Anfangspunkt markieren, konnten sie aufgrund einer anders orientierten Zielsetzung oder methodischer Schwierigkeiten bisher wenig zu einem klareren Bild beitragen. So verwendeten Downar und Mitarbeiter gar keine vestibulären Stimuli, während Bottini *et al.* die vestibulären und somatosensorischen Versuche an verschiedenen Probandenkollektiven durchführte und somit schon ein intraindividueller Vergleich der zwei Modalitäten nicht möglich ist.

1.1.3 Problemstellung

Da beim Menschen verschiedene sensorische Systeme auf Veränderungen der Position des Körpers im Raum reagieren (vestibuläres, visuelles, propriozeptives System), liegt die Vermutung nahe, dass ein kortikales System diese Afferenzen integriert, das dem beim Affen nachgewiesenen entspricht.

Die Identifikation von vergleichbaren Hirnarealen erfolgte bisher allerdings nur in Ansätzen, wodurch befriedigende Antworten insbesondere auf folgende Fragen nicht gegeben werden konnten:

- Existieren im humanen Kortex Areale, die sowohl vestibuläre als auch visuelle und propriozeptive Afferenzen integrieren ?
- Kann ein multimodales Netzwerk dargestellt werden, das dem beim Affen gefundenen entspricht ?

1.2 Zielsetzung

Mittels funktioneller Kernspintomografie sollten bei gesunden Probanden multimodale bewegungssensitive Areale des visuellen *und* vestibulären Systems identifiziert und somit ein Beitrag zu einem grundlegenden Verständnis räumlicher Orientierungsprozesse beim Menschen geleistet werden. Die Daten sollten weiterhin Grundlage weiterführender somatosensorischer Experimente sein, die im Rahmen des *Berlin Neuroimaging Center* einen Fokus zukünftigen wissenschaftlichen Interesses darstellen könnten.

Zur Realisation wurden die Etablierung geeigneter vestibulärer und visueller Stimuli sowie eine statistisch und in der anatomischen Darstellung überzeugende Verarbeitung der fMRI-Daten angestrebt.

1.2.1 Etablierung eines geeigneten vestibulären Stimulus in der funktionellen Kernspintomografie zur Darstellung des vestibulären kortikalen Systems

Die vestibuläre Stimulation mit physiologischen Reizen, wie sie z.B. die passive Bewegung des Probanden auf einem Drehstuhl darstellt, sind in der funktionellen Kernspintomografie nicht durchführbar (Kuhberg *et al.*, 2001; Fasold *et al.*, 2002). Die Etablierung eines möglichst physiologischen vestibulären Stimulus, der trotz der störanfälligen Umgebung eines Kernspintomografen zu artefaktarmen Ergebnissen führt, war somit die erste Voraussetzung der Visualisierung des aktivierten vestibulären kortikalen Systems. Aufbauend auf den von M.Kuhberg am selben Probandenkollektiv mittels eines MRI-kompatiblen vestibulären Stimulus erhobenen und diskutierten Daten (Kuhberg *et al.*, 2001) sollte im Rahmen dieser Arbeit ein ergänzendes visuelles Experiment durchgeführt werden.

1.2.2 Charakterisierung bewegungssensitiver visueller Kortexareale mittels eines niedrig kontrastierten Stimulus

Zur Identifikation bewegungssensitiver visueller Kortexareale ist eine Stimulation erstrebenswert, die möglichst spezifisch Bewegungsareale des magnozellulären Pfades aktiviert.

Zu einer derartigen Stimulation konnten Tootell *et al.* einen niedrig kontrastierten visuellen Stimulus etablieren, mit dem eine selektive Darstellung des erstmals von Zeki und Watson (Zeki *et al.*, 1991; Watson *et al.*, 1993) im Menschen beschriebenen *MT/MST*-Komplexes mittels fMRI gelang (Tootell *et al.*, 1995). In Anlehnung an Tootell sollte durch einen analogen optischen Reiz beim individuellen Probanden eine Visualisierung von bewegungssensitiven Arealen des magnozellulären Pfades erfolgen.

1.2.3 Identifizierung multimodaler bewegungssensitiver Areale auf individuell rekonstruierten Kortexoberflächen

Für statistische Analyse und grafische Darstellung der in beiden Experimenten erhobenen fMRI-Daten stand eine von Prof. R. Goebel entwickelte Software (Brainvoyager 4.1 ©) zur Verfügung, die die dreidimensionale Rekonstruktion und Auffaltung der Kortexoberflächen einzelner Probanden ermöglicht. Hierdurch sollten mögliche Überschneidungen zerebraler Aktivierungsmuster beider Versuche individuell, d.h. ohne die räumlichen Verzerrungen einer Gruppenanalyse, visualisiert werden.

2 Methodik

2.1 Allgemeine Methodik

2.1.1 Grundlagen der funktionellen Bildgebung

Zur Darstellung der neuronalen Netzwerke und des zeitlichen Verlaufs neuronaler Aktivität wurde in dieser Studie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) angewendet. Bevor auf die dieser Methode physiologisch zugrunde liegende *Neurovaskuläre Kopplung* sowie die spezielle Methodik der durchgeführten Versuche näher eingegangen wird, soll zunächst kurz auf die allgemeinen Prinzipien funktioneller Bildgebungsverfahren sowie auf die biophysikalischen Grundlagen und Techniken der Kernspintomografie eingegangen werden. Grundsätzlich können Methoden zur nicht-invasiven funktionellen Bildgebung des Gehirns in zwei unterschiedliche Ansätze unterteilt werden: (1) elektromagnetische Techniken, zu denen die Elektroenzephalografie (EEG) und die Magnetenzephalografie (MEG) zählen, die beide eine hohe zeitliche Auflösung, jedoch nur eine beschränkte räumliche Auflösung haben, und (2) Techniken, die vaskulär-metabolische Veränderungen messen, wie funktionelle Kernspintomografie (fMRI) und Positronenemissionstomografie (PET). Diese beruhen auf der Kopplung von neuronaler Aktivität mit dem Energiestoffwechsel und dem Blutfluss (Roy und Sherrington, 1890). Ein signifikanter Vorteil einiger der auf vaskulär-metabolischen Ansätzen beruhenden Methoden gegenüber elektrophysiologischen Techniken ist eine gute räumliche Auflösung und eine präzise Zuordnung zu anatomischen Strukturen.

2.1.2 Funktionelle Kernspintomografie

Basierend auf den Prinzipien der klinisch etablierten konventionellen Kernspintomografie, die wiederum auf der von Bloch und Purcell entdeckten Magnetresonanz (Bloch, 1946; Purcell *et al.*, 1946) beruhen, konnte die funktionelle Kernspintomografie (fMRI) in den frühen 90er Jahren als alternatives Bildgebungsverfahren zur strahlenbelastenden Positronenemissionstomografie (PET) etabliert werden. Als wichtigste fMRI-Methode gilt zur Zeit die *Blood-oxygen-level-dependent-Technik* (BOLD) (Villringer und Dirnagl, 1995), bei der aufgrund einer spezifischen Sensitivität gegenüber stimulusassoziierten Veränderungen der Blutoxygenierung auf die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels, wie in der PET oder in einigen klinisch angewandten MRI-Methoden üblich, verzichtet werden kann.

FMRI-Studien beinhalten neben den eigentlichen funktionellen Sequenzen in der Regel auch rein anatomische Messungen, da durch grafische Überlagerung (*Alignment / Realignment*) der in gleicher Schichtführung gemessenen anatomischen Bilder mit den funktionellen Daten eine leichtere topografische Zuordnung aktivierter Kortexareale möglich ist. Als Referenz dienen die in der klinischen Diagnostik etablierten hochauflösenden T1-gewichteten Sequenzen.

2.1.2.1 Biophysikalische Grundlagen

Wird ein biologisches Objekt in einen Magneten gebracht, so bildet sich ein Magnetfeld entlang der Magnetlängsachse aus. Dieses wird als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet, welche mittels eines Radiofrequenzpulses (RF-Puls) in eine Transversalmagnetisierung überführt wird. Letztere kann daraufhin in den RF-Spulen (Antennen) durch Induktion einer Spannung nachgewiesen werden. Durch spezifische Schaltung von Schichtselektionsgradienten, d.h. variabler Schichtdicke und Position definierender Magnetfelder, wird eine Bildebene erzeugt, die die Grundlage der Ortskodierung bildet.

Bei den in der funktionellen Kernspintomografie zum Einsatz kommenden Pulssequenzen wird dann der mit der Zeitkonstante $T2^*$ bezeichnete Zerfall der Transversalmagnetisierung durch Ein- und Ausschalten von Gradientenpulsen kodiert, um wiederum eine Ortskodierung der Bildebene zu ermöglichen. Somit steht nach diversen elektromagnetischen Schaltungsvorgängen eine ausreichende, in Anlehnung an die Fourieroptik als k-Raum bezeichnete Datenmatrix für ein MRI-Bild zur Verfügung (Stehling *et al.*, 1995).

2.1.2.2 Echo-planar-imaging (EPI)

Beim Echo-planar-imaging (EPI) handelt es sich um ein Messverfahren der funktionellen Kernspintomografie, deren Grundlagen in den 70er Jahren beschrieben worden sind (Mansfield und Maudsley, 1977). Hierbei wird die nach Applikation des RF-Pulses zur Verfügung stehende Transversalmagnetisierung zur Erzeugung mehrerer MR-Echos genutzt, was durch weitere schnelle Gradientenschaltungen möglich ist. Aus dem $T2^*$ -Zerfall können so bis zu 128 Gradienten-Echos erzeugt werden (Stehling *et al.*, 1995).

2.1.2.3 Neurovaskuläre Kopplung

Ein Zusammenhang zwischen neuronaler Funktion und zerebrovaskulären Änderungen wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben (Roy und Sherrington, 1890). Für eine präzise Interpretation funktioneller Datensätze, die mit vaskulär-metabolisch basierten Techniken erhoben wurden, ist es notwendig, die Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und metabolischer bzw. vaskulärer Antwort zu verstehen (Villringer und Dirnagl, 1995). Obwohl die fundamentalen

biochemischen und elektrischen Vorgänge, die die neuronale Aktivität mit regionalem zerebralen Blutfluss, zerebralem Blutvolumen und Blutsauerstoffsättigung koppeln, noch nicht vollständig verstanden werden, besteht Gewissheit darüber, dass elektrische, vaskuläre und metabolische Parameter miteinander gekoppelt sind.

Unstrittig ist weiterhin, dass es bei einer Zunahme neuronaler Aktivität zu einer lokalen Zunahme des Energieverbrauchs und des lokalen zerebralen Blutflusses kommt (Roy und Sherrington, 1890; Sokoloff, 1981; Fox und Raichle, 1986). Da der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) stärker zunimmt als der Sauerstoffverbrauch (was von den nachfolgenden Autoren als *focal uncoupling* bezeichnet wurde) (Fox und Raichle, 1986; Fox *et al.*, 1988), kommt es zu einer lokalen Hyperoxygenierung, die sich auch mittels optischer Methoden darstellen lässt und sich in einer Zunahme der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins ([oxy-Hb]) und einer Abnahme des deoxygenierten Hämoglobins ([deoxy-Hb]) widerspiegelt (Malonek und Grinvald, 1996; Obrig *et al.*, 1996; Wenzel *et al.*, 1996b).

2.1.2.4 Modelle zur Erklärung der Hyperoxygenierung

Zur Erklärung des Phänomens der Hyperoxygenierung konkurrieren unterschiedliche Erklärungsmodelle. Eine Hypothese ist, dass der rCBF-Anstieg primär der Deckung eines gesteigerten Glukosebedarfes dient. Hierfür spricht einerseits, dass der Blutfluss proportional dem Glukoseverbrauch ansteigt (Fox *et al.*, 1988) und weiterhin der Glukosemetabolismus mit der synaptischen Aktivität gekoppelt ist (Schwartz *et al.*, 1979; Sibson *et al.*, 1998). Es ist in diesem Zusammenhang vorgeschlagen worden, dass der gesteigerte Energiebedarf zunächst nicht-oxidativ durch Glykolyse gedeckt wird (Shulman und Rothman, 1998; Sibson *et al.*, 1998; Magistretti und Pellerin, 1999). Dabei würden die Astrozyten, die ihren Energiestoffwechsel hauptsächlich durch Glykolyse decken, Glutamat aus dem Extrazellulärraum entfernen und in Glutamin umwandeln. Dies wurde zur Erklärung der Disproportionalität von Blutflussanstieg und Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger Proportionalität von Glukoseverbrauch und Blutflussanstieg herangezogen. Unterstützt wird diese Hypothese durch Arbeiten, die mittels MR-Spektroskopie einen Anstieg der Laktatkonzentration während der Hirnaktivierung nachwiesen (Shulman *et al.*, 1993; Madsen *et al.*, 1998). Jedoch ist der Laktatanstieg zu klein und transient (Prichard *et al.*, 1991; Frahm *et al.*, 1996), um dem großen Bedarf an aus nicht-oxidativer Glykolyse gewonnener Glukose gerecht zu werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass der Laktatanstieg sich im Laufe einer prolongierten Stimulation zurückbilden kann (Sapèy-Marinier *et al.*, 1992; Frahm *et al.*, 1996), was als *recoupling*, also eine Rückkehr zum oxidativen Metabolismus bezeichnet wurde. Weitere Evidenz für die Substratthese stammt aus einer MRI-Studie, in der gezeigt wurde, dass der Glukose-Verbrauch der Rate entspricht, mit der im Gehirn Glutamat in Glutamin umgewandelt wird (Sibson *et al.*, 1998).

Eine konkurrierende Hypothese zur Erklärung der Disproportionalität von Blutflussanstieg und Sauerstoffverbrauch beruht auf dem Modell eines limitierten Gasaustausches an der Kapillarwand bei höheren Blutflussgeschwindigkeiten. Eine überproportionale rCBF-Zunahme ist in diesem Modell notwendig, um den erhöhten O₂-Bedarf des bei während der Aktivierung gesteigerten oxidativen Metabolismus zu decken (Buxton und Frank, 1997). Das heißt, um im Gewebe auch nur einen geringen Anstieg des Sauerstoffbedarfes zu bedienen, muss der Blutfluss disproportional stark ansteigen. Der Anstieg des Blutflusses dient also letztlich genau dazu, den Bedarf an Sauerstoff zu decken. Verschiedene Modellierungen wurden hierfür vorgeschlagen (Buxton und Frank, 1997; Vafaei *et al.*, 1999).

Aktuell kann keine der beiden Hypothesen die gemessenen Änderungen des Sauerstoffangebots und der Sauerstoffaufnahme oder des Glukose/Laktat-Metabolismus vollständig erklären, so dass eine Kombination beider Hypothesen notwendig erscheint (Gjedde und Marrett, 2001).

2.1.2.5 Verhältnis von neuronaler Aktivität und Blutfluss

Wie einleitend bereits erwähnt, besteht Einigkeit über die Kopplung neuronaler Aktivität und vaskulärer und metabolischer Parameter. Eine zentrale Frage dabei ist unter neurowissenschaftlichen Gesichtspunkten, welche Prozesse im Nervengewebe mit den beobachteten vaskulären und metabolischen Veränderungen korrelieren. Da jenseits der Hypothesen zur Erklärung der fokalen Hyperoxygenierung angenommen werden muss, dass der Blutflussanstieg der Deckung eines gesteigerten Energiebedarfes dient, kommt einer genaueren Aufschlüsselung des Energieverbrauches bei der neuronalen Erregung eine zentrale Bedeutung zu.

Über Jahrzehnte wurde angenommen, dass Aktionspotentiale nur zu einem sehr geringen Teil (0.3 bis 3%) zum Energieverbrauch beitragen (Creutzfeldt, 1975). Jueptner und Weiller kommen 1995 in einer Literaturübersicht zu dem Schluss, dass die synaptische Aktivität, genauer die präsynaptischen Axon-Endigungen, wichtigster Konsument der metabolisierten Glukose sind (Jueptner und Weiller, 1995). Arbeiten, die die Annahme stützen, dass synaptische Aktivität den Hauptenergieverbrauch darstellt, zeigten, dass die präsynaptischen Elemente der Axonterminale Orte mit hohem Metabolismus sind (Nudo und Masterton, 1986). Eine kürzlich erschienene Übersicht zum Energieverbrauch des Gehirns (Attwell und Laughlin, 2001) kam jedoch zu deutlich davon abweichenden Schlussfolgerungen. Für Aktionspotentiale wurden bei Nagern 47% und für postsynaptische Aktivität 34% (beim Menschen geschätzte 74%) des signalbezogenen Energieverbrauches veranschlagt, während für das Recycling von Glutamat der angestellten Rechnung zufolge nur 3% anfielen. Die Autoren folgerten abschließend, dass, wenn indirekte Methoden der funktionellen Bildgebung Veränderungen des Energiebedarfes reflektieren, ihr

Signal hauptsächlich von postsynaptischen Aktionen des Glutamats und den den Aktionspotentialen zugrunde liegenden Ionenströmen bestimmt ist, wobei beide sensitiv in Bezug auf die so genannte Spike-Aktivität sind.

Studien, die in der Ratte direkt den Einfluss von Spike-Aktivität und synaptischer Aktivität auf den rCBF untersuchten, kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Spike-Aktivität einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Blutflussantwort hat (Lauritzen, 2001). Andererseits bestehen in dem in der Gruppe von Lauritzen genutzten Kleinhirnmodell jedoch abhängig von der Stimulationsart und -frequenz Korrelationen zwischen prä- und postsynaptischer Aktivität mit dem rCBF.

Die Frage nach der Korrelation des der funktionellen Kernspintomografie zugrunde liegenden BOLD-Kontrastes (s.u.) zu elektrophysiologischen Größen ist ebenfalls direkt untersucht worden. Logothetis und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung am Affen, in der gleichzeitig Einzel- und Multi-Unit Aktivität (MUA), lokale Feld- Potentiale (LFP) und Änderungen des BOLD-Kontrastes gemessen wurden, die beste Korrelation zwischen den LFP und der vaskulären Antwort aufzeigen (Logothetis *et al.*, 2001). Dabei ist anzunehmen, dass MUA die Spike-Aktivität der Neurone, die LFP die Superposition von synchronisierten dendritischen Entladungen reflektieren. Die methodische Stärke und damit die Wertigkeit der Befunde der zitierten Arbeit liegt sicherlich in der Kombination von elektrophysiologischen und kernspintomografischen Methoden. Demgegenüber beruhten jüngere Veröffentlichungen, die direkt eine proportionale Beziehung zwischen BOLD-Signal und neuronaler Entladungsrate (*firing rate*) postulierten, auf einem Analogieschluss von Befunden aus fMRI-Studien bezüglich verschiedener humaner visueller Areale und elektrophysiologischen Ableitungen aus dem Kortex des Makake-Affen (Heeger *et al.*, 2000; Rees *et al.*, 2000).

Zusammenfassend erscheint also die Zuordnung sogenannter ‚hot spots‘ vaskulär-metabolisch-neuronaler Aktivität (Lauritzen, 2001) zu bestimmten neuronalen Prozessen noch nicht vollständig beantwortet. Die Wertigkeit der genauen Aufklärung ist hoch, denn von ihr ist abhängig, ob „Aktivierung“ auf neuronaler Ebene synaptischen Transfer, lokale Feldpotentiale (LFP) oder Spike-Aktivität meint.

2.1.3 Das BOLD Signal

Die Abhängigkeit von T2- oder T2*-gewichteten MR-Signalen vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins konnte erstmals von Ogawa und Mitarbeitern demonstriert werden (Ogawa *et al.*, 1990; Ogawa *et al.*, 1993), der dieser Bildgebungstechnik den Namen *Blood oxygen level dependent* (BOLD, BOLD-Kontrast) gab. Er wird als magnetischer Suszeptibilitätskontrast zwischen intra- und extravaskulärem Raum aufgefasst. Da oxygeniertes Hämoglobin

diamagnetisch und deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, entsteht durch den paramagnetischen Anteil im Gefäß um das Gefäß ein magnetischer Feldgradient, der einen Abfall der Signalintensität im T2 und T2* gewichteten MR-Bild bewirkt. Eine Zunahme von [deoxy-Hb] führt zu einer Zunahme der magnetischen Suszeptibilität des Blutes (Thulborn *et al.*, 1982). Umgekehrt ist der Signalanstieg bei Hirnaktivierung auf einen Abfall von [deoxy-Hb] zurückzuführen, wenn deoxygeniertes Hämoglobin den Hauptanteil endogener paramagnetischer Substanzen darstellt (Bandettini *et al.*, 1992). Physiologische Grundlage des BOLD-Kontrastes bei funktioneller Aktivierung ist also die oben erwähnte Hyperoxygenierung mit einem Abfall der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins. Dies bedeutet, dass die drei wesentlichen physiologischen Einflussgrößen regionaler Blutfluss, Blutvolumen und lokaler Sauerstoffverbrauch sind.

2.1.4 Grafische 3D-Rekonstruktion

In der grafischen Darstellung von fMRI-Daten konnte in den letzten Jahren die dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion des Kortex und dessen Auffaltung (*cortex inflation*) etabliert werden. Dieses aus den tierexperimentellen Arbeiten übernommene Verfahren (Carman *et al.*, 1995; Van Essen *et al.*, 1998) erleichtert die anatomische Lokalisation von Arealen in durch Faltungen überlagerten Sulci oder der von Frontal- und Parietallappen verdeckten Inselregion.

Beim Menschen wurden 3D-Rekonstruktion und Auffaltung in diversen fMRI-Arbeiten u.a. zur Bestimmung der Arealgrenzen des primären visuellen Kortex angewandt (Sereni *et al.*, 1995; Tootell *et al.*, 1995; Tootell *et al.*, 1998). Mittlerweile sind sie Bestandteil vieler neurowissenschaftlicher Untersuchungen.

2.2 Spezielle Methodik

2.2.1 Probanden

Die Untersuchungen von Versuchspersonen waren von der Ethikkommission der Charité genehmigt und wurden im Sinne der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Vier Männer und eine Frau im Alter von 24-38 Jahren (alle Rechtshänder), deren Vorgeschichte keine Hinweise auf relevante neurologische Erkrankungen ergaben, nahmen teil. Vor den Messungen fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Risiken einer MRI-Messung statt. Alle Probanden gaben daraufhin ihr Einverständnis zu den Untersuchungen.

2.2.2 Versuchsaufbau

Zur Identifizierung bewegungssensitiver Kortexareale wurden zwei verschiedene Versuche am Probandenkollektiv durchgeführt, die zum einen vestibuläre- und zum anderen visuelle Afferenzen stimulieren sollten.

2.2.2.1 Vestibuläre Stimulation

Als vestibulärer Stimulus innerhalb des Kernspintomografen konnte die kalorische Reizung der Vestibularorgane durch Kühlung des Gehörgangs etabliert werden. Diese wurde mit über einen Plastikschauch applizierten kaltem Stickstoff ($5^{\circ}\text{-}7^{\circ}\text{C}$) durchgeführt. Nach orientierenden Vorversuchen außerhalb des Magneten erfolgte die Regulierung der Luftstromstärke nach einer individuellen Schwelle von Eigenbewegungswahrnehmung und Nystagmus. Bei allen Probanden führte eine 60s anhaltende Kühlungsphase zu reproduzierbarem Eigenbewegungsempfinden und Nystagmus, die 30 - 40s nach Stimulationsbeginn einsetzten und auch 90s nach Stimulusende noch nachweisbar waren. Der Nystagmus wurde zuvor in einem separaten Untersuchungsgang mit horizontaler Elektrookulografie (EOG) aufgezeichnet.

Bei jedem Probanden wurden beide Gehörgänge separat in je 6-10 fMRI-Experimenten (*Runs*) stimuliert. Ein *Run* (600s) bestand aus 304 EPI-Aufnahmen und beinhaltete zwei Kühlungsphasen von je 60s (Abbildung 2-1). Um visuelle Effekte zu minimieren, wurde der Raum komplett abgedunkelt und die Probanden wurden instruiert, während der Messung die Augen geschlossen zu halten. Unmittelbar reizungsbedingte Effekte auf somatosensorische sowie auditorische Afferenzen sollten durch einen Ausschluss der Stimulationsphase von der statistischen Analyse vermieden werden. Pro Messtag wurden zwei bis drei *Runs* durchgeführt. Für Details dieses Versuches sei auf die Arbeit von Kuhberg verwiesen (Kuhberg *et al.*, 2001).

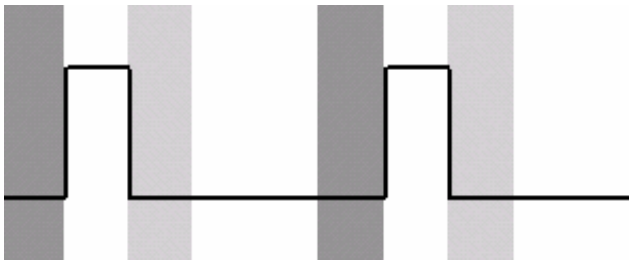


Abbildung 2-1:

Versuchsprotokoll der vestibulären kalorischen Stimulation. Auf 60s Ruhebedingung (dunkelgrau) folgte eine ebenso lange Kühlungsphase. Nach Ende der Reizung war ein Nystagmus bei allen Probanden in den ersten 60s nachweisbar (hellgrau). Die schwarze Linie stellt den Verlauf der Stickstoffapplikation dar. Grundlage der statistischen Analyse bildeten die Nystagmusphase und die Ruhebedingung. Die übrigen Daten wurden verworfen.

2.2.2.2 Visuelle Stimulation

Der visuelle Reiz wurde in Anlehnung an den von Tootell zur Darstellung von *MT* etablierten Stimulus (Tootell *et al.*, 1995) entwickelt und bestand aus mehreren konzentrisch angeordneten niedrig kontrastierten Ringen, die entweder unbewegt waren (Ruhebedingung - *baseline*) oder in unregelmäßigem Wechsel kontrahierten und expandierten (Bewegungsbedingung – *motion*) (Abbildung 2-2). In der Mitte befand sich ein Kreuz, das vom Probanden während der Messung fixiert werden sollte.

Das als Blockdesign konzipierte Stimulationsprotokoll für einen funktionellen EPI-Run (Abbildung 2-2) bestand aus vier Ruhebedingungen (je 60s) mit einer jeweils darauf folgenden Bewegungsbedingung (je 60s). Der Stimulus wurde manuell nach Ende der ersten vier EPI-Akquisitionen gestartet (s.u.) und der horizontal im Kernspintomografen liegenden Versuchsperson über einen an der Kopfspule angebrachten individuell einstellbaren Spiegel mit vorgesetzter Mattscheibe präsentiert. Der Spiegel reflektierte das computergenerierte Bild von einem sich im selben Raum befindenden LCD-Projektor (NEC 8000 G, Stuttgart). Die Projektorlinse wurde durch eine speziell angefertigte Linse ersetzt, um eine optimale Projektion zu gewährleisten. Der Stimuluscomputer befand sich außerhalb des Magnetfeldes neben der Steuerungskonsole.

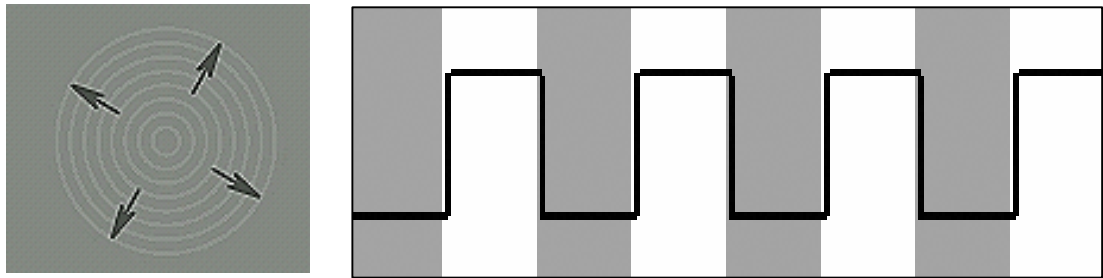


Abbildung 2-2:

Stimulus (links) und Versuchsprotokoll (rechts). Die schwarze Linie in (rechts.) zeigt den zeitlichen Verlauf des visuellen Stimulus in einem funktionellen Run an. Die weißen Abschnitte stellen die Bewegungsbedingung dar (motion). In den grauen war der Stimulus unbewegt (baseline).

Um Bewegungsartefakte der MRI-Messungen zu vermeiden, wurde der Kopf des jeweiligen Probanden innerhalb der Kopfspule in einem Vakuumkissen fixiert. Danach fand eine individuelle Justierung von Projektor, Linse und Spiegel statt. Das innerhalb des zentralen Rings gelegene Kreuz sollte scharf abgebildet in der Mitte des Gesichtsfeldes liegen und ohne Anstrengung fixierbar sein. An zwei bis drei Messtagen pro Versuchsperson fanden jeweils drei bis sechs visuelle *Runs* und zwei anatomische Messungen zum *Realignment* statt.

2.2.3 MRI-Messungen

Die Messungen wurden mit einem 1.5 Tesla Siemens Vision Kernspintomografen durchgeführt, der mit einem EPI-Booster aufgerüstet war.

2.2.3.1 EPI-Sequenzen

EPI-Sequenzen ($TR = 2s$, $TE = 60ms$, $flip\ angle = 90^\circ$, $Fov = 256 \times 256mm$, Bildmatrix = 64×64 , Schichtdicke = $5mm$, $gap = 0.5mm$) wurden in schräger Schichtführung positioniert, so dass die 16 Schichten den supratentoriellen Teil des Gehirns mit Ausnahme des antero-inferioren Frontallappens bedeckten (Abbildung 2-3). Die Sequenz erlaubte es, 16 Einzelbilder in eine Bildmatrix zu schreiben und somit die Limitierung des Siemens Systems auf 128 Messzeitpunkte zu umgehen. Ein EPI-*Run* des visuellen Stimulationsprotokolls beinhaltete 260 EPI-Akquisitionen.

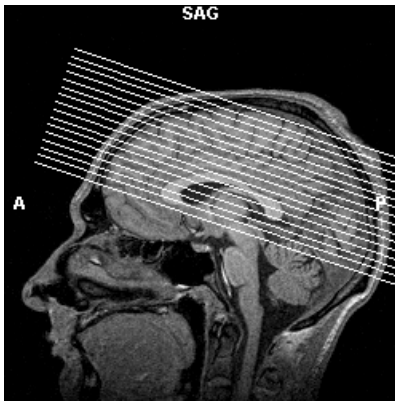


Abbildung 2-3:
Schichtführung der EPI-Sequenzen beim visuellen und vestibulären Versuchsparadigma bei einer repräsentativen Versuchsperson (sagittale Ansicht; Proband sh).

2.2.3.2 T1-Sequenzen

Zur anatomischen Orientierung und zur 3D-Rekonstruktion kamen drei verschiedene T1-Sequenzen zur Anwendung.

Jede Sitzung beinhaltete eine hochauflösende T1-gewichtete 3D-MP-Rage Messung ($TR = 9.7\text{ms}$, $TE = 4\text{ms}$, $\text{flip angle} = 90^\circ$, $\text{Fov} = 256 \times 256\text{mm}$, $\text{voxel size } 1 \times 1 \times 1\text{mm}$, 190 slices), um eine Transformation der EPI-Daten in den dreidimensionalen Raum sowie eine verschiedene Sitzungen integrierende Datenanalyse (s.u.) zu ermöglichen. Zur visuellen Kontrolle der räumlichen Transformation wurde eine zweidimensionale T1-gewichtete Messung ($TR = 900\text{ms}$, $TE = 14\text{ms}$, $\text{pixel size } 2 \times 2\text{mm}$, 16 slices) in gleicher Schichtführung wie die EPI-Sequenz durchgeführt.

In der ersten Sitzung wurde statt der MP-Rage von jeder Versuchsperson eine hochauflösende 3D-Flash-Sequenz ($TR = 20\text{ms}$, $TE = 5\text{ms}$, $\text{flip angle} = 30^\circ$, $\text{Fov} = 256 \times 256\text{mm}$, $\text{voxel size } 1 \times 1 \times 1\text{mm}$, 190 slices) gemessen, die als Grundlage der Kortexrekonstruktion und Auffaltung diente.

2.2.4 Datenanalyse

Die Daten wurden mit der von Prof. R. Göbel (Maastricht) entwickelten Software (Brainvoyager 4.1 ©) ausgewertet. Als Rechner stand ein 400 MHz PC mit Pentium II-Prozessor und 256MB RAM zur Verfügung.

2.2.4.1 Anatomische Messungen

Die T1-gewichteten anatomischen Datensätze dienten als Grundlage der verschiedenen *Realignment*-Prozesse (2D-T1, 3D-MP-Rage) und der grafischen Überlagerung der funktionellen EPI-Daten auf die rekonstruierte 3D-Flash.

2.2.4.2 Funktionelle Messungen

Die jeweils ersten vier Bilder einer EPI-Messung wurden aufgrund des ungesättigten T1-Signals verworfen. Nach dem Einlesen der übrigen 300 Aufnahmen des vestibulären-, bzw. 256 Aufnahmen des visuellen Protokolls wurden diese mit den Daten der in gleicher Schichtführung durchgeführten T1-Messung überlagert (2D-2D-*Alignment*) (Abbildung 2-4). Das halbautomatische 2D-3D-*Alignment*, bei dem die funktionellen Daten anhand der in den Rohdaten enthaltenen Schichtpositionsparameter (Headerinformationen) in den dreidimensionalen Raum der MP-Rage Aufnahme transformiert wird, konnte visuell durch den hochauflösenden zweidimensionalen T1-Datensatz kontrolliert bzw. bei geringen Verschiebungen entsprechend modifiziert werden.

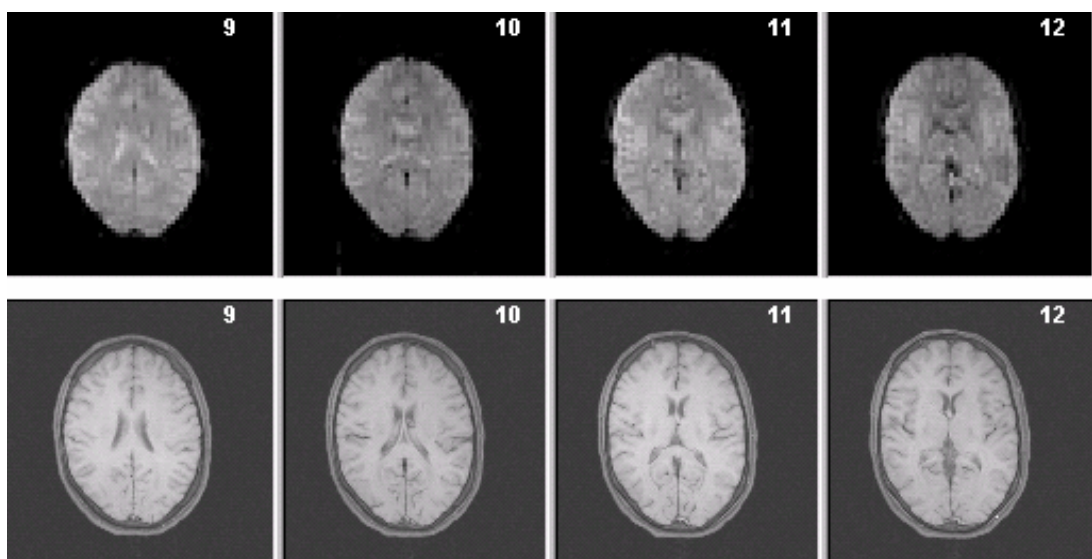


Abbildung 2-4:

Alignment der EPI-Daten mit der T1-Sequenz am Beispiel der Schichten 9-12 eines visuellen Runs. Da beide Aufnahmen in gleicher Schichtführung aufgenommen wurden, kann der funktionelle EPI-Datensatz (oben) mit dem anatomischen (unten) überlagert werden.

Eine weitere räumliche Transformation, die die MP-Rage in eine deckungsgleiche Position mit der in der ersten Sitzung akquirierten 3D-Flash brachte (3D-3D-*Alignment*), erfolgte durch einen in der Software integrierten automatischen Prozess, dessen Ergebnis wiederum der visuellen Kontrolle unterlag. Dies diente als Basis für eine Überlagerung jedes am individuellen Probanden erhobenen zweidimensionalen funktionellen Datensatzes (*slice time courses*), der aufgrund der verschiedenen *Alignment*-Prozesse in dreidimensionale so genannte *volume time courses* (vtc) verrechnet wurde, auf dieselbe anatomische Referenzmessung (3D-Flash).

Somit konnten die in verschiedenen Sitzungen gewonnenen Ergebnisse nach statistischer Analyse (s.u.) in funktionellen und anatomischen Bezug zueinander gesetzt werden.

2.2.4.3 Statistische Analyse

Preprocessing

Um Artefakte zu reduzieren, die durch minimale Positionsveränderungen des Kopfes während der Messungen oder durch lineare Signalabfälle des BOLD-Signals entstehen konnten, mussten vor der Korrelationsanalyse verschiedene Schritte der Datenprozessierung (*preprocessing*) durchgeführt werden.

Zunächst durchliefen die *volume time courses* eine an allen drei Raumebenen (x; y; z) orientierte Bewegungskorrektur, woraufhin *Runs*, die eine Verschiebung von >2mm in mindestens einer Koordinate aufwiesen, von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Um das Signal-Rausch-Verhältnis positiv zu beeinflussen, fand eine in der funktionellen Kernspintomografie übliche räumliche Glättung der Daten mit einem Gauss-Filter (FWHM=2; entspricht zwei funktionellen Voxeln) statt. Lineare Trends im Signalverlauf wurden entfernt.

Allgemeines Lineares Modell

Die von Bandettini beschriebene Auswertungstechnik, die die Errechnung der jeweiligen Korrelationen des zeitlichen BOLD-Signalverlaufs der funktionellen Daten mit dem Stimulationsprotokoll zum Gegenstand hat (Bandettini *et al.*, 1993), konnte im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) (Cohen, 1968) erweitert werden. Die Grundlagen dieser multiplen Regressionsanalyse sollen hier kurz dargestellt werden.

Sei y_{ij} das geglättete MRI-Signal des Voxels j in der Messwiederholung i . Dann ist das ALM für y_{ij} durch die folgende multivariate Regressionsgleichung gegeben:

$$y_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij}. \quad (1)$$

Voraussetzung des ALM ist, dass die Fehler e_{ij} zwischen den Bedingungen unabhängig und normalverteilt sind. Die Koeffizienten g_{ik} bilden K Spaltenvektoren, die den Signalverlauf (insbesondere seinen Anstieg in den experimentellen Bedingungen) nach den Hypothesen des Experimentators vorhersagen. Sie werden deswegen als „Prädiktoren“ bezeichnet. Das Modell besitzt K unbekannte Parameter β für jedes Voxel j , die durch Minimierung der Fehler e_{ij} bestimmt wird. Dazu wird die Gleichung in Matrixschreibweise formuliert:

$$Y = G\beta + e. \quad (2)$$

Y ist die fMRI-Datenmatrix; sie besitzt eine Spalte für jedes Voxel und eine Reihe für jede Messwiederholung. Die Designmatrix G besteht aus den Koeffizienten g_{ik} . β ist die Parametermatrix mit Spaltenvektoren b_j für die K Parameter des Voxels j . Zur Lösung von

Gleichung (2) wird die Methode der kleinsten Quadrate verwendet. Dabei wird jene Parametermatrix β bestimmt, für die $\mathbf{e}'\mathbf{e}$ minimiert wird:

$$\mathbf{e}'\mathbf{e} = (\mathbf{Y}-\mathbf{G}\beta)'(\mathbf{Y}-\mathbf{G}\beta) = \min. \quad (3)$$

Wird $\mathbf{e}'\mathbf{e}$ nach β differenziert und die Ableitung gleich Null gesetzt, resultiert die Matrix \mathbf{b} :

$$\mathbf{b} = (\mathbf{G}'\mathbf{G})^{-1}\mathbf{G}'\mathbf{Y}. \quad (4)$$

Mit den fMRI-Daten der vestibulären und visuellen Stimulation wurden die ALM zunächst unabhängig voneinander berechnet. Da die Auswertung der vestibulären Versuche an anderer Stelle erfolgte (Kuhberg *et al.*, 2001), beziehen sich die folgenden Ausführungen auf letzteren Versuch.

Für jede der experimentellen Bedingungen wurde ein Prädiktor $\mathbf{g}(i)$ definiert. Im ersten Schritt wurde der Referenzvektor $\mathbf{r}_{\text{motion}}(i)$ durch „Dummykodierung“ bestimmt: Allen Messungen i während der Kontrollbedingung *baseline* wurde der Wert 0 zugeordnet, allen Messzeitpunkten während der experimentellen Bedingung *motion* wurde der Wert 1 zugeordnet.

Im zweiten Schritt wurden diese Referenzvektoren mit einer empirisch für das Areal V1 gewonnenen hämodynamischen Impulsantwortfunktion \mathbf{h} gefaltet, um mit $\mathbf{g}_{\text{motion}}(i)$ die Signalantwort aktivierter Areale möglichst realistisch zu modellieren (Cohen, 1997):

$$\mathbf{g}(i) = \mathbf{r}(i) * \mathbf{h}(i), \quad (5)$$

wobei die kontinuierliche Funktion \mathbf{h} durch

$$\mathbf{h}(t) = [t / T^{(n-1)} e^{-(t/T)}] / [T(n-1)] \quad (6)$$

gegeben ist. Die Phasenverschiebung der Antwort wurde mit $n = 2.5$ und die Zeitkonstante ihres Anstiegs mit $T = 1.25 \text{ s}^{-1}$ festgelegt (Boynton *et al.*, 1996).

In der fMRI-Datenmatrix \mathbf{Y} wurden alle *volume time courses* eines Probanden aneinander gehängt, nachdem diese zuvor z-transformiert wurden, um den Einfluss unterschiedlicher Ausgangssignalintensitäten von einem Sequenz-Durchlauf zum nächsten zu eliminieren. Aus \mathbf{b} wurde für jedes Voxel j der multiplen Korrelationskoeffizient \mathbf{R}_j bestimmt.

Die Vorteile der Implementierung des ALM in der funktionellen Kernspintomografie wurden ausführlich von Friston diskutiert (Friston *et al.*, 1995).

Konjunktions-Analyse

In einer anschließenden Konjunktions-Analyse, welche Aufschluss über gemeinsame Komponenten verschiedener Versuchsparadigmen gibt (Price und Friston, 1997), wurden die multiplen Korrelationskoeffizienten R der visuellen Stimulation mit den R -Werten des jeweiligen vestibulären Experiments verrechnet, wodurch nach farbkodierter Projektion auf den individuellen Flash-Datensatz ein Aktivierungsmuster von überlappenden Arealen beider Versuche entstand (*activation maps*). Als statistische Schwelle wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mindestens $p < 10^{-6}$ festgelegt. Da bei zwei Probanden (Probanden rw,sh) aufgrund weniger artefaktbedingter Ausschlüsse von Datensätzen eine vergleichsweise hohe Anzahl von *Runs* in beiden Experimenten vorlag, konnte hier ein strengeres statistisches Kriterium von $p < 10^{-9}$ zugrunde gelegt werden.

2.2.4.4 Grafische Oberflächenrekonstruktion und Auffaltung des Gehirns

Die dreidimensionale Rekonstruktion der individuellen Kortexoberflächen erfolgte in mehreren Schritten anhand des 3D-Flash Datensatzes. Zunächst musste eine grafische Markierung der weißen Substanz durchgeführt werden (Segmentierung), die in jeder Schicht der drei Raumebenen unter visueller Kontrolle stattfand (Abbildung 2-5). Nach Entfernung von Hirnstamm und Kleinhirn wurde ein dreidimensionales Skelett der segmentierten weißen Substanz erstellt, auf welches nun in mehreren halbautomatischen Prozessen die graue Substanz rekonstruiert werden konnte. Dabei war wieder eine visuelle Kontrolle nötig, da Artefakte durch den schwer beurteilbaren Übergang zu den Hirnhäuten vermieden werden sollten. Nach mehreren grafischen Glättungen und einem strengen Vergleich mit den zugrunde liegenden Flashdaten entstand ein grafisch frei bewegliches Referenzmodell des Probandengehirns (Abbildung 2-6). Dieses konnte nun entfaltet werden, wobei die gyrale und sulcale Oberflächenstruktur durch ein spezifisches Schattierungsmuster erhalten blieb. Die Entfaltung erfolgte durch multiple Glättungen des rekonstruierten Referenzmodells.

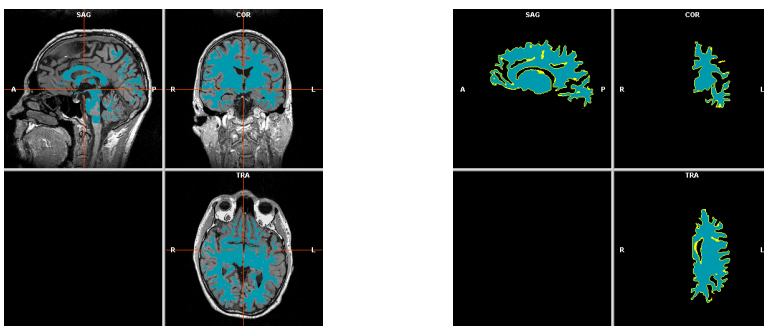


Abbildung 2-5: Segmentierung der weißen Substanz mit der Brainvoyager-Software (blaue Bereiche). Die Begrenzungen der einzelnen Gyri und Sulci wurden manuell markiert. Das Skelett der weißen Substanz diente als Grundlage zur Rekonstruktion.

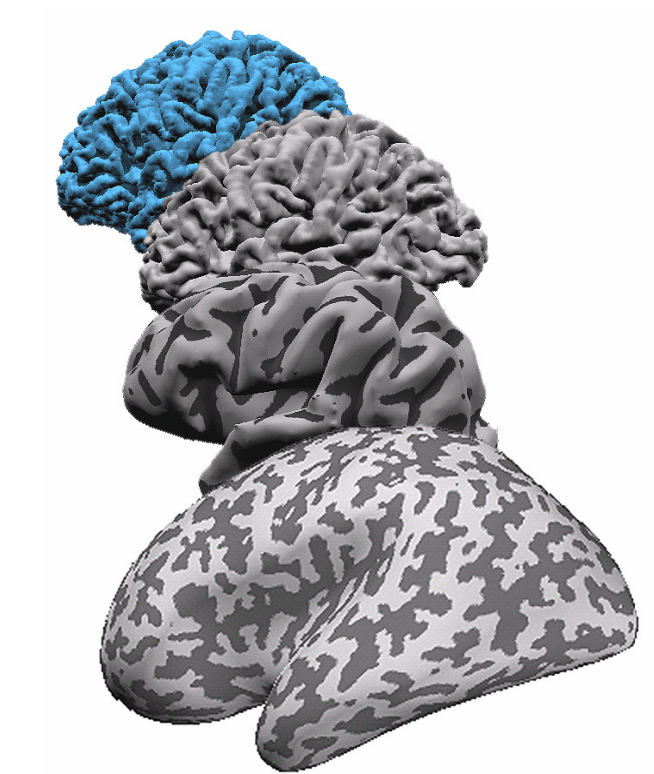


Abbildung 2-6:

Rekonstruktion und Glättung des in Abb. 2-5 dargestellten segmentierten Datensatzes. Zuerst wurde die graue Substanz auf das dreidimensionale Skelett (blau) rekonstruiert. Die nachfolgenden Glättungsschritte bestanden aus jeweils ca. 2000 einzelnen grafischen Glättungen. Mit jedem Probandendatensatz wurde dieser Prozess einmal durchgeführt, um mit dem unten dargestellten Modell eine optimale Projektionsfläche für die funktionellen Daten zu erstellen.

2.2.4.5 Darstellung der funktionellen Daten beider Versuche auf der dreidimensionalen Kortexoberfläche

Bei gegebener statistischer Schwelle konnte das auf den 3D-Flash-Datensatz projizierte Aktivierungsmuster wiederum auf dem rekonstruierten und entfalteten Oberflächenmodell des jeweiligen Probandengehirns dargestellt werden. Die zwei verschiedenen *activation maps*, die zum einen die Überlappung zwischen linker vestibulärer kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation (kl-mt), zum anderen zwischen rechter vestibulärer kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation (kr-mt) enthielten, wurden durch verschiedene Farben gekennzeichnet. Die minimal dargestellte Arealgröße entsprach einer Fläche von 16 mm^2 , die wiederum der der Projektion zweier funktioneller Voxel auf die entfaltete Kortexoberfläche entsprach.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse / BOLD-Signal-Anstiege

Die Ergebnisse umfassen Daten der vestibulären und visuellen Stimulation sowie die Konjunktionsanalysen beider Versuche.

3.1.1 Vestibuläre Stimulation

Die Daten der kalorischen Stimulation sind an anderer Stelle ausführlich dargestellt und diskutiert worden (Kuhberg *et al.*, 2001; Fasold *et al.*, 2002). Zusammenfassend können die Aktivierungsmuster als rechtshemisphäriell dominantes Netzwerk vestibulär induzierter Aktivierungen beschrieben werden. Dabei lagen die beobachteten BOLD-Signal-Anstiege bei allen Probanden im temporo-parietalen Übergangsbereich, der sich bis in die hintere Insel erstreckte, in der vorderen Insel, im Bereich des Sulcus centralis, im Parietallappen, dem ventro-lateralen Okzipitallappen, im Cingulum sowie im Bereich des Gyrus frontalis inferior. Abbildung 3-1 stellt dieses Aktivierungsmuster an einem repräsentativen Probanden dar.

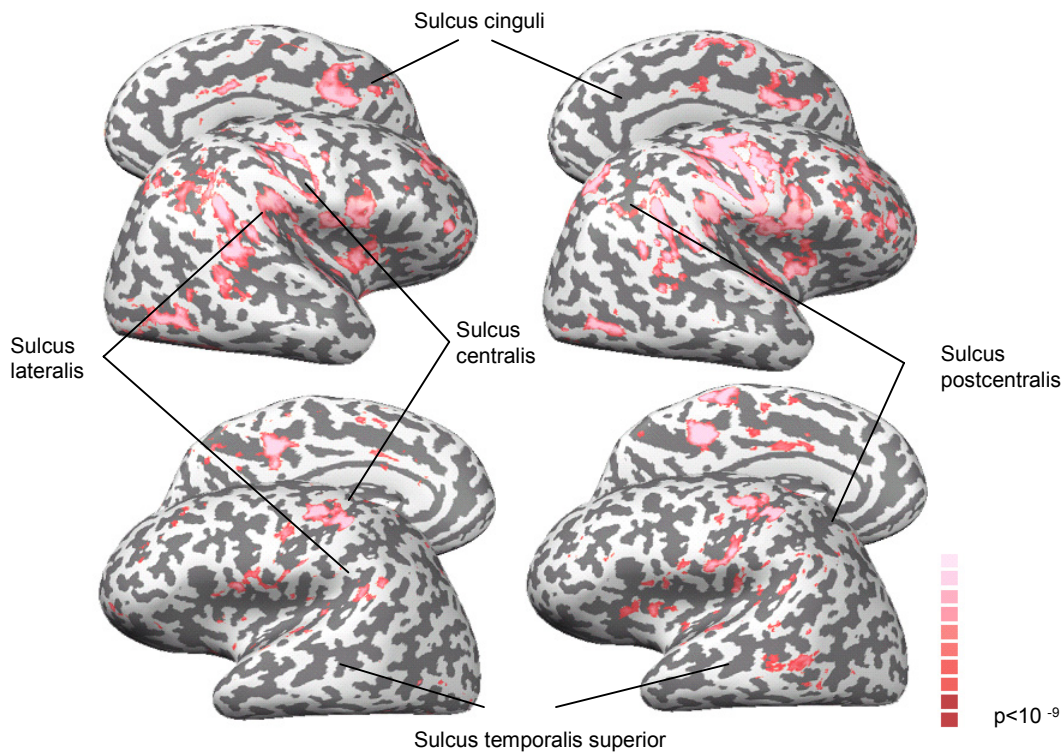


Abbildung 3-1:

Ergebnisse des vestibulären Stimulationsparadigmas bei kalorischer Reizung des linken (links) und rechten Gehörgangs (rechts). Dargestellt sind die aufgefalteten rechten (oben) und linken (unten) Hemisphären einer repräsentativen Versuchsperson von jeweils medial und lateral (Proband rw). Die Beschriftungen der Sulci entsprechen denen der visuellen Stimulation und der Konjunktionsanalysen (s.u.). Für Details der Ergebnisse siehe Kuhberg et al., 2001 und Fasold et al., 2002.

3.1.2 Visuelle Stimulation

Kortikale Areale, die bei der visuellen Bewegungsstimulation bei mindestens vier Probanden einen signifikanten BOLD-Signal-Anstieg aufwiesen, sind in der Abbildung 3-2 anhand eines repräsentativen Probanden zusammenfassend dargestellt. Mit Ausnahme des primären visuellen Kortex (V) entsprechen die Lokalisationen denen der Konjunktionsanalysen (s.u.).

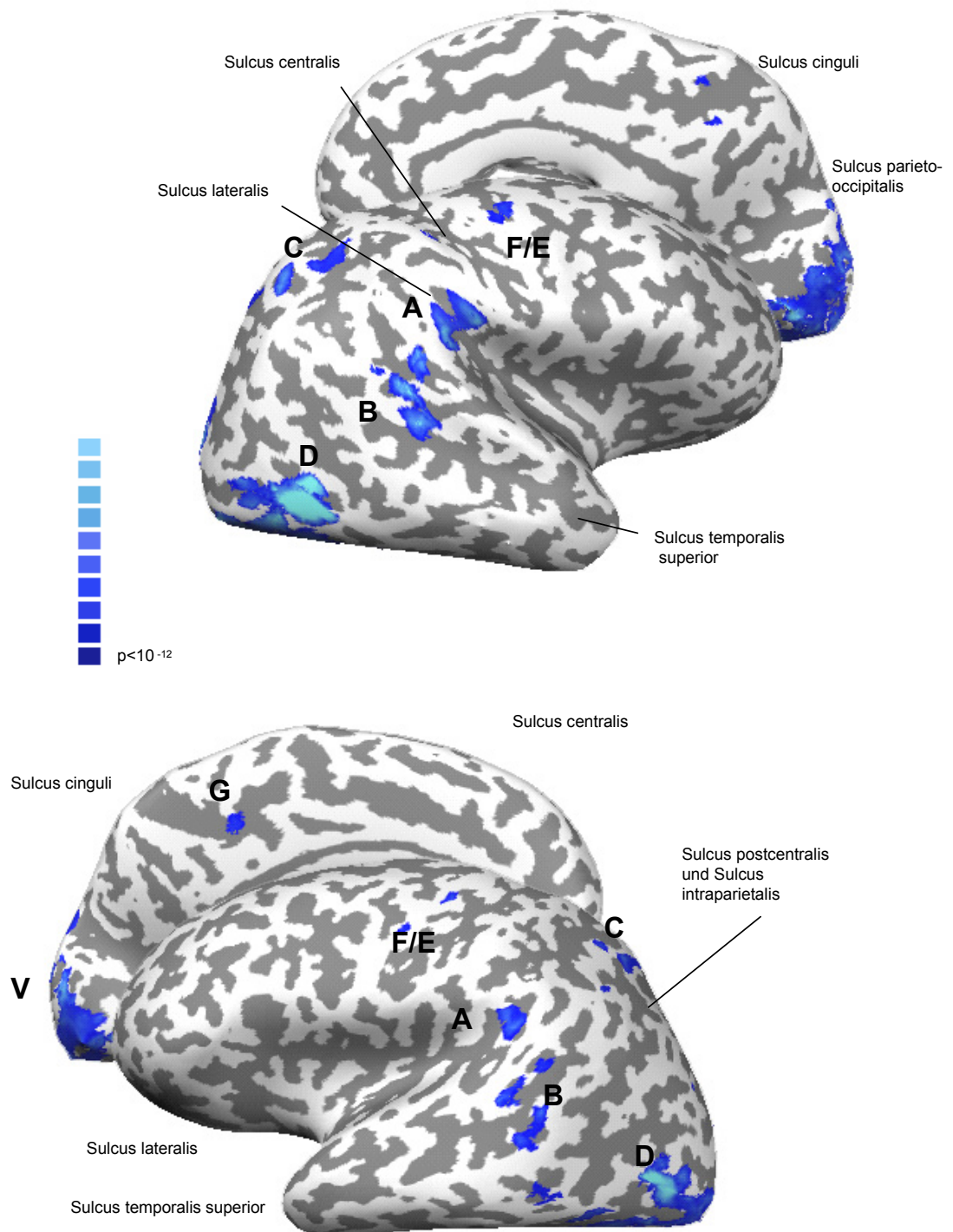


Abbildung 3-2:

Ergebnisse des visuellen Stimulationsparadigmas bei einem repräsentativen Probanden ($p < 10^{-12}$). Die Bezeichnung der dargestellten Areale A – G entspricht denen der Konjunktionsanalysen. Ausnahme Areal V = primärer visueller Kortex (oben: rechte Hemisphäre von medial und lateral; unten: linke Hemisphäre von medial und lateral; Proband rw).

3.1.3 Konjunktions-Analysen

Die Daten der Konjunktionen beider Versuche sind im Folgenden aufgeführt. Da eine ausgeprägte rechtshemisphärielle Dominanz der individuellen Aktivierungsmuster vorlag, wird zunächst die rechte Hemisphäre ausführlich beschrieben. Linkshemisphärielle Areale sind im Anschluss zusammengefasst.

Die Abbildungen 3-3 und 3-4 zeigen die Ergebnisse der Konjunktions-Analysen einer repräsentativen Versuchsperson (kl-mt = Konjunktion von linker kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation; kr-mt = Konjunktion von rechter kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation). Zur Veranschaulichung der interindividuellen anatomischen Variabilität sind in Abbildung 3-5 die rechtshemisphäriellen Daten der einzelnen Probanden in der Ausschnittsvergrößerung des lateralen okzipito-temporalen Kortex dargestellt. Die Tabellen 3-1 und 3-2 fassen die Resultate aller Versuchspersonen zusammen.

3.1.3.1 Rechter Okzipitallappen

Im anterioren Bereich der Gyri occipitales laterales fand sich bei den Probanden rw, sh und mk in beiden Konjunktionsanalysen ein aktiviertes Areal (D). Dies zeigte sich bei den übrigen Versuchspersonen nur in der kl-mt-Konjunktion.

3.1.3.2 Rechter parieto-insulärer Kortex

Bei allen Probanden konnte in beiden Konjunktionsanalysen ein Areal im parieto-insulären Übergangsbereich gefunden werden (Areal A), dessen Zentrum bei den Probanden rw, sh, mb und mk im Sulcus lateralis lag und zum Teil bis an den oberen Rand des Sulcus circularis insulae reichte. Bei Proband sg fand sich eine Aktivierung im angrenzenden Gyrus supramarginalis.

3.1.3.3 Rechter Temporallappen

Im Bereich des rechten posterioren Temporallappens fanden sich signifikante BOLD-Signal-Anstiege (Areal B), die bei den Probanden rw und sh im Sulcus temporalis superior, bei den übrigen Versuchspersonen weiter anterior, auf dem benachbarten Gyrus temporalis superior lagen. Bei Proband rw sowie in der Kalorik-links-MT-Konjunktion (kl-mt) des Probanden mk konnten dort zwei benachbarte Areale beobachtet werden. Bei Proband mb fand sich ein temporales Areal nur in der Kalorik-rechts-MT-Konjunktion (kr-mt). Bei Versuchsperson sg nur in kl-mt.

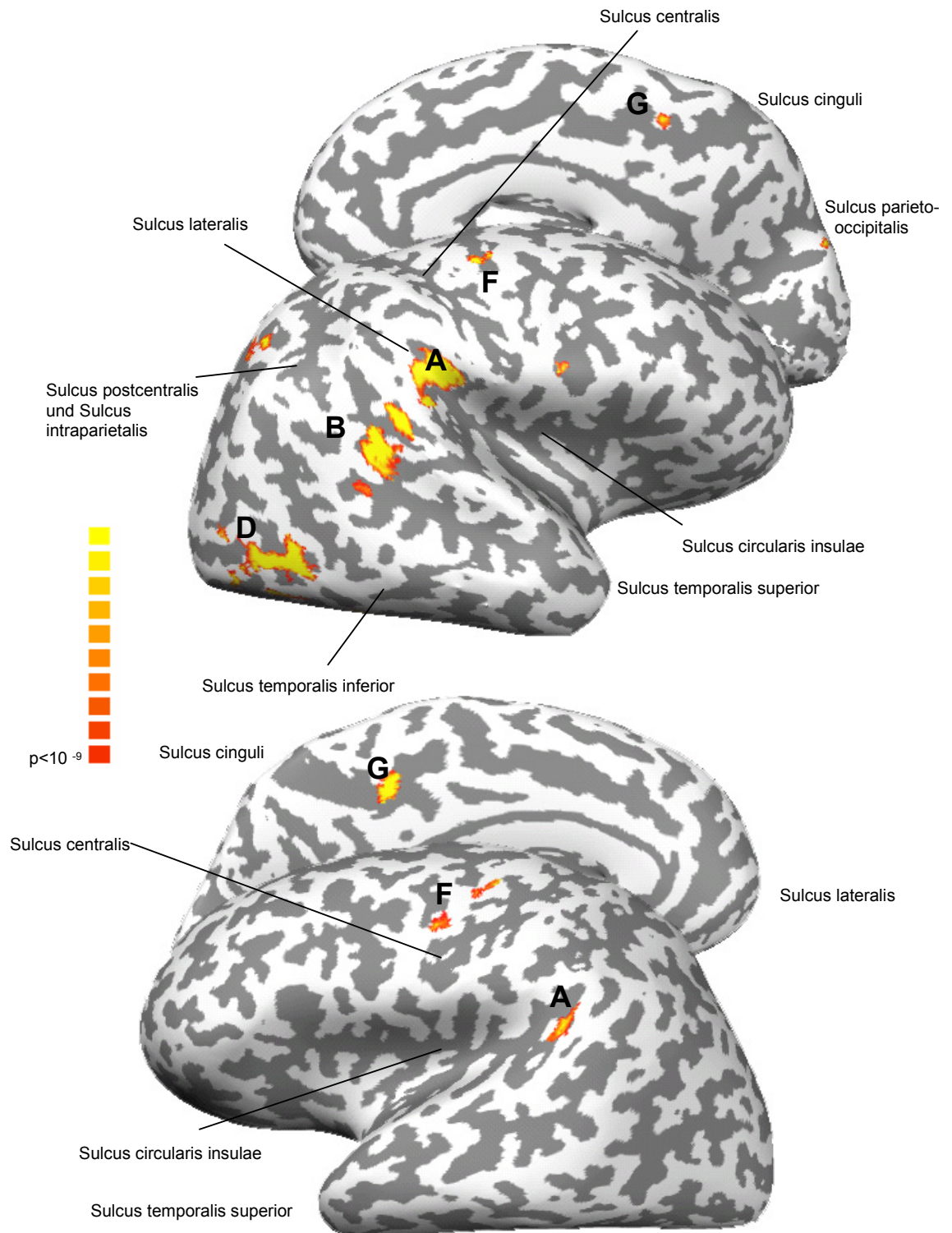


Abbildung 3-3:

Ergebnisse der Konjunktions-Analyse ($p < 10^{-9}$) zwischen visueller Bewegungsstimulation und linker kalorischer Stimulation (kl-mt) bei Proband rw (oben: rechte Hemisphäre von medial und lateral; unten: linke Hemisphäre von medial und lateral). Die Buchstaben A-G entsprechen den Bezeichnungen in den Tabellen 3-1 und 3-2

3.1.3.4 Rechter Parietallappen

Der rechte dorsale Parietallappen zeigte in Bezug zu den übrigen Aktivierungen mit vergleichsweise großer anatomischer Variabilität signifikante BOLD-Signal-Anstiege (Areal C). Der identifizierte Kernbereich lag bei den Probanden rw und mk am anterioren Ende des Sulcus intraparietalis, bei den übrigen im posterioren Sulcus postcentralis bzw. in der Übergangszone beider Sulci. Insgesamt konnten interindividuell große Unterschiede im Furchungsmuster der Gehirne festgestellt werden, so dass der genaue Verlauf der hochparietalen Sulci zum Teil nur schwer beurteilbar war. Bei Proband sh zeigte sich ein hochparietales Areal nur in kr-mt. Bei Proband sg nur in kl-mt. Versuchsperson mk wies keinen signifikanten BOLD-Signal-Anstieg im Parietallappen auf.

3.1.3.5 Rechter Sulcus centralis und Sulcus praecentralis

Signifikante BOLD-Signal-Anstiege konnten sowohl im Bereich des Sulcus centralis (Areal E), als auch präzentral (Areal F) beobachtet werden. Sie fanden sich bei den meisten Probanden allerdings nur in einer Konjunktion. Während Areale im Sulcus centralis bei den Probanden mb und sg in kr-mt zu finden waren, ließ sich eine analoge Lokalisation bei Proband mb in kl-mt nachweisen. Bei der Versuchsperson mk zeigten beide Konjunktionen signifikante BOLD-Signal-Anstiege in diesem Bereich. Die anatomischen Lokalisationen von Areal E befanden sich im kaudalen (Probanden rw, mb) oder im mittleren Anteil (Probanden mk, sg).

Präzentrale Aktivierungen (Areal F) konnten bei allen Beteiligten sowohl im mittleren Sulcus- und Gyrus praecentralis (Probanden rw, mb) als auch im Übergangsbereich zum Sulcus frontalis superior (Probanden mk, sh, sg) beobachtet werden. Diese fanden sich bei den Probanden mb und sg in kl-mt, bei Proband sh in kr-mt und bei den Probanden rw und mk in beiden Konjunktionen.

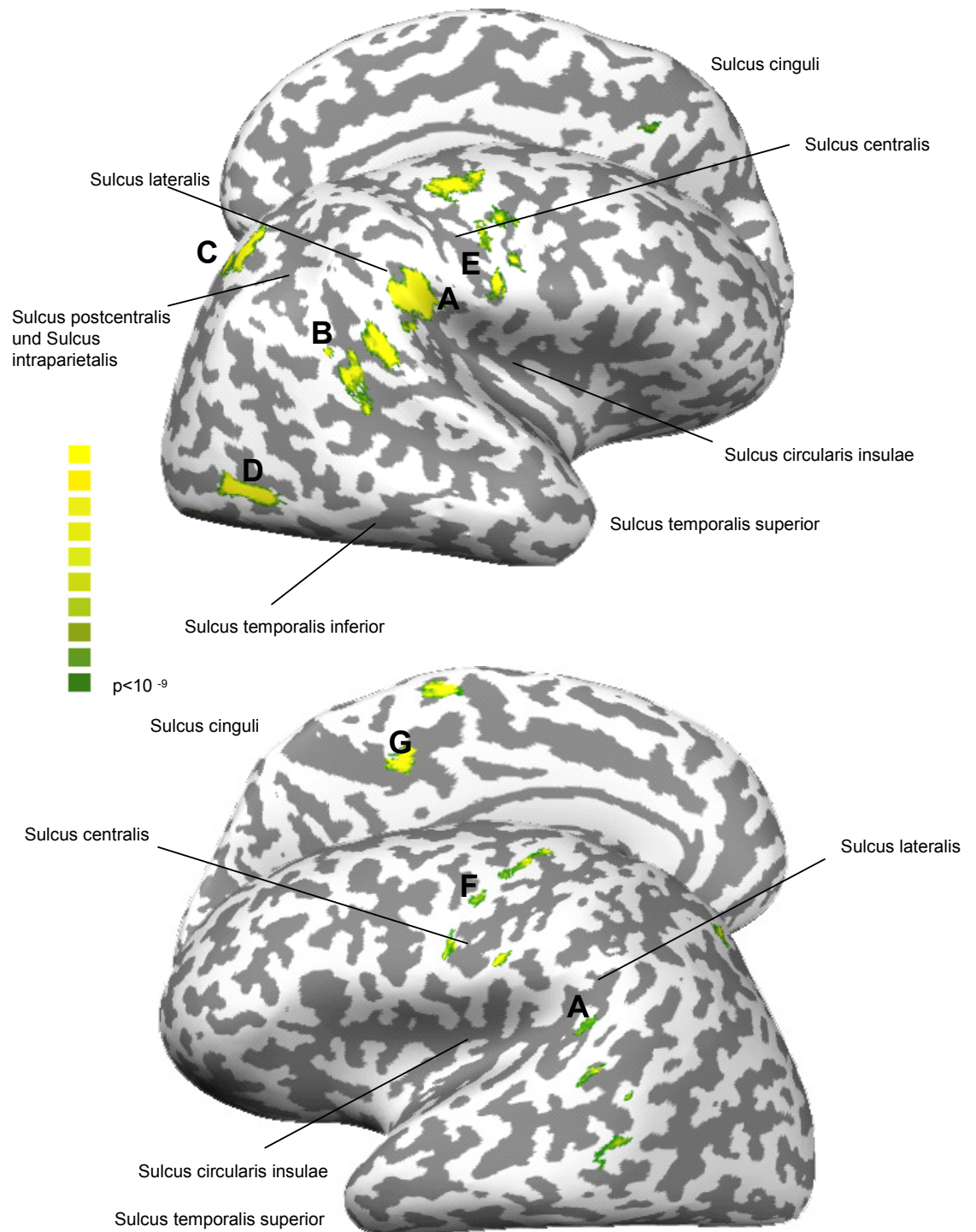


Abbildung 3-4: Ergebnisse der Konjunktions-Analyse ($p < 10^{-9}$) zwischen visueller Bewegungsstimulation und rechter kalorischer Stimulation (kr-mt) bei Proband rw.

3.1.3.6 Rechter medialer Kortex

Mit Ausnahme einer Versuchsperson (sh) fand sich in allen Konjunktionsanalysen ein signifikant aktiviertes Areal im posterioren Sulcus cinguli (Areal G). Dieses lag unterhalb des posterioren Lobulus paracentralis.

3.1.3.7 Linkshemisphärielle Aktivierungen

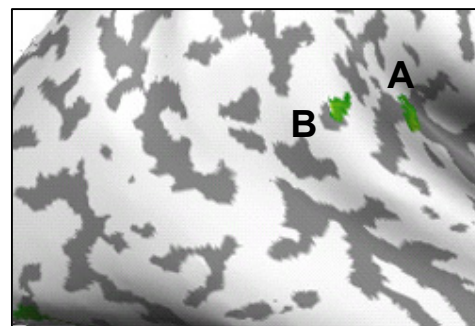
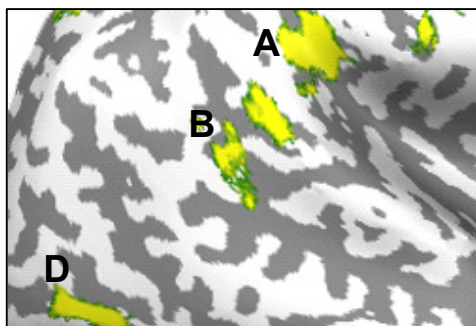
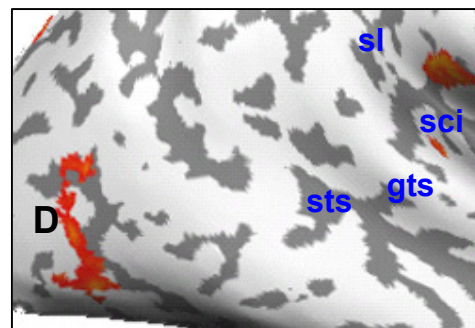
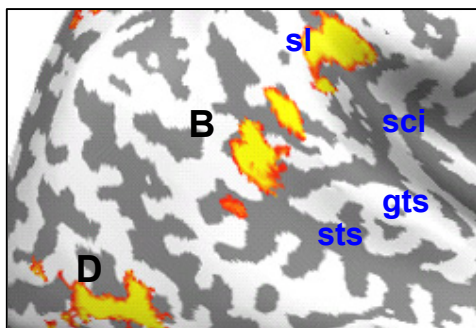
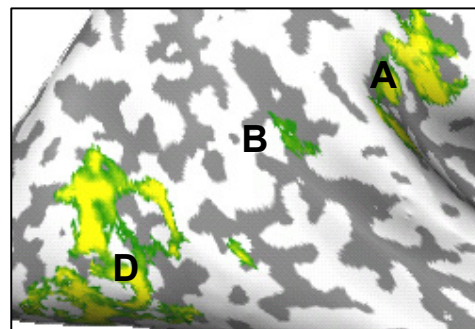
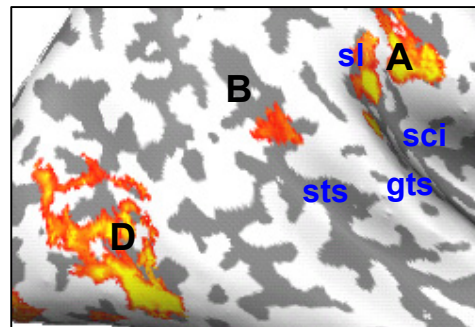
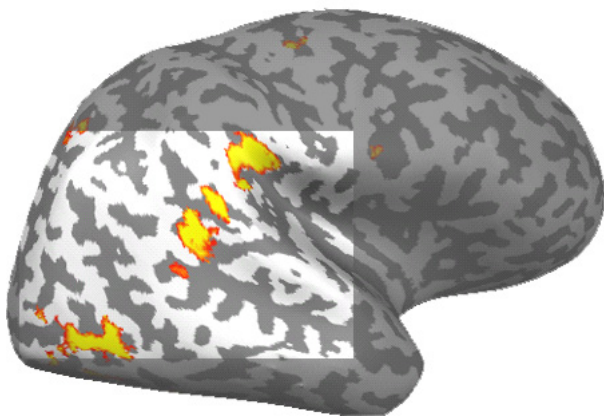
In der linken Hemisphäre deuteten sich bei allen Probanden in beiden Konjunktionsanalysen ähnliche Aktivierungsmuster an, die die zugrunde liegenden Auswertungskriterien (signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg bei mindestens vier Probanden) jedoch nur in zwei Arealen erreichten. Hierzu zählten der parieto-insuläre Kortex (Areal A) sowie der Bereich der anterioren Gyri occipitales laterales (Areal D), wobei die räumliche Ausdehnung deutlich kleiner war als im analogen rechtshemisphäriellen Areal.

Tabelle 3-1: Rechte Hemisphäre

Proband	rw		sh		mb		mk		sg	
Schwellenwert	$p < 10^{-9}$		$p < 10^{-9}$		$p < 10^{-6}$		$p < 10^{-6}$		$p < 10^{-6}$	
Konjunktion	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt
Parieto-insulärer Kortex (A)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Post.superiorer temporaler Kortex (B)	+	+	+	+		+	+	+	+	
Dorsolaterale parietale Area (C)	+	+		+	+	+			+	
Okzipitaler lateraler Gyrus (D)	+	+	+	+	+		+	+	+	
Sulcus Centralis (E)		+			+		+	+	+	
Präzentraler Kortex (F)	+	+		+	+		+	+	+	
Posteriorer Sulcus cinguli (G)	+	+			+	+	+	+	+	+

Tabelle 3-2: Linke Hemisphäre

Proband	rw		sh		mb		mk		sg	
Schwellenwert	$p < 10^{-9}$		$p < 10^{-9}$		$p < 10^{-6}$		$p < 10^{-6}$		$p < 10^{-6}$	
Konjunktion	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt	kl-mt	kr-mt
Parieto-insulärer Kortex (A)	+	+	+	+		+	+	+	+	+
Okzipitaler lateraler Gyrus (D)			+	+	+	+	+		+	



Proband rw

Proband mb

Abbildung 3-5a

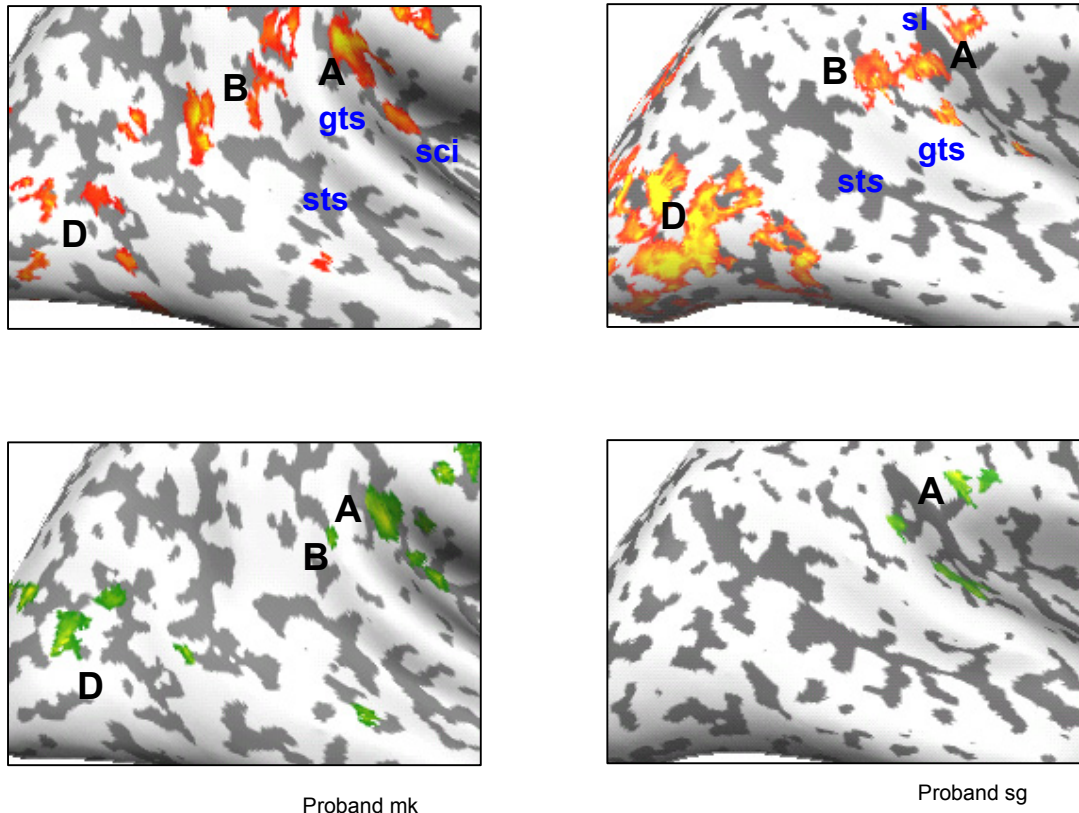


Abbildung 3-5b

Abbildung 3-5a/b: Ausschnittsvergrößerungen des rechten lateralen okzipito-temporalen Kortex der einzelnen Versuchspersonen. Die jeweils obere Darstellung bezieht sich auf die kl-mt-Überlappungen; die untere auf die kr-mt-Überlappungen. Bei den Probanden sh und rw wurde aufgrund der starken Aktivierungen eine statistische Schwelle von $p < 10^{-9}$ zugrunde gelegt. Bei den Übrigen beinhaltete die Statistik eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 10^{-6}$. Anatomische Strukturen: sl = sulcus lateralis; sci = sulcus circularis insulae; gts = gyrus temporalis superior; sts = sulcus temporalis superior.

4 Diskussion

4.1 Visuell-vestibuläre Areale im humanen Kortex

Der Großteil der bisherigen Forschungsarbeiten zur räumlichen Orientierung am Menschen ließ im Gegensatz zu den detaillierten tierexperimentellen Daten nur hypothetische Aussagen über eine multimodale Integration verschiedener sensorischer Afferenzen und eine mögliche kortikale Lokalisationen dieser Prozesse zu. Während die Einzellableitungen einerseits, sowie die Tracer-Injektionen andererseits, beim Primaten eine Reihe von visuell-vestibulären Arealen identifizierten (Guldin und Grüsser, 1998), erfolgten Untersuchungen im humanen Kortex mittels funktioneller Bildgebung bisher nur ansatzweise (siehe 1.1.2). Mittels kalorischer Reizung der Vestibularorgane und visueller Bewegungsstimulation unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen der funktionellen Kernspintomografie konnte in dieser Studie der multimodale Charakter verschiedener kortikaler Areale des Menschen aufgezeigt werden, die Signale aus dem visuellen und vestibulären System integrieren. Diese umfassten umschriebene Bereiche des parieto-insulären Kortex, des temporo-parietalen Kortex, des Okzipitallappens, des Sulcus centralis sowie des Cingulums.

Im Folgenden werden die gewonnenen Daten zu den bisherigen Forschungsarbeiten in Bezug gesetzt.

4.1.1 Parieto-insulärer Kortex

Bei allen untersuchten Versuchspersonen stellte sich sowohl in der Konjunktionsanalyse mit der rechts- wie auch der linkseitigen vestibulären Stimulation ein Areal (A) dar, das am Übergang des hinteren insulären Kortex zum parietalen Kortex im Bereich des Sulcus lateralis lokalisiert war, wobei bei einzelnen Probanden eine Ausdehnung nach anterior bis an den hinteren Pol des Sulcus circularis insulae beobachtet werden konnte.

Guldin und Grüsser beschrieben in einer Übersichtsarbeit (Guldin und Grüsser, 1998), die Untersuchungen an unterschiedlichen Affenspezies zusammenfasst, ein retro-insuläres, tief im Sulcus lateralis mit minimaler räumlicher Variabilität zwischen verschiedenen Affenspezies lokalisiertes Areal, das vestibuläre Afferenzen erhält und in Tracerinjektionsstudien eine Verbindung zu vestibulären Kerngebieten aufwies. Ca. 50% der Neuronen des als *PIVC* bezeichneten Areals zeigten bei Einzellableitungen beim Makaken (*Macaca fascicularis*) und Totenkopffaffen (*Saimiri sciureus*) eine Antwort auf vestibuläre Reize, die übrigen eine Antwort auf visuelle, optokinetische und somatosensorische Stimulation. Im Vergleich zu anderen

multimodalen, als Teil des vestibulären Kortex identifizierten Hirnregionen hatte dieses Areal den größten Anteil vestibulärer Neuronen und wird dementsprechend als Kernregion des vestibulären kortikalen Systems beim Affen aufgefasst. Eine fMRI-Studie am Makaken konnte kürzlich den Einfluss visueller Bewegungsstimulation auf Areale im hinteren Sulcus lateralis reproduzieren (Vanduffel *et al.*, 2001).

Einen Hinweis darauf, dass der hintere insuläre Kortex auch beim Menschen Teil des vestibulären Netzwerkes ist, fanden Brandt und Mitarbeiter (Brandt *et al.*, 1994) bei der Untersuchung von Patienten, die in dieser Region eine Läsion aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten eine Beeinträchtigung in der Wahrnehmung der subjektiven Vertikale aufwiesen. Üblicherweise kam es zu einer abnormen Kippung der Vertikale, die der Seite der Läsion entgegengerichtet war.

Weitere Evidenz für ein humanes Analog von *PIVC* erbrachten funktionell bildgebende Studien mit SPECT (Friberg *et al.*, 1985) und PET (Bottini *et al.*, 1994), die bei kalorischer vestibulärer Stimulation einen regionalen Blutflussanstieg, der die hintere Inselregion mit einschloss, nachweisen konnten. Allerdings zeigte sich die Aktivierung nur unscharf lokalisiert. So umfasste die Region des Blutflussanstieges in den PET-Untersuchungen sämtliche anatomischen Strukturen der Insel und Teile des oberen Parietallappens (Abbildung 1-6). Dies ist sicher nur unzureichend mit dem beschränkten räumlichen Auflösungsvermögen der PET zu erklären. Ein wesentlicher Faktor mag die räumliche Glättung und Normierung sein, die im Rahmen der nachfolgenden Gruppenanalyse durchgeführt wurde. Dabei werden die anatomischen und funktionellen Datensätze der Versuchspersonen einem normiertem räumlichen Koordinatensystem angeglichen (Talairach und Tournoux, 1988). Dies bietet die Vorteile, dass ein einheitliches Koordinatensystem eine vereinfachte Lokalisation der aktivierten Areale erlaubt und keine wiederholten Messungen einzelner Probanden zur Erreichung statistischer Signifikanzschwellen nötig sind. Ein anderes Vorgehen wäre vor allem in der strahlenbelastenden Positronenemissionstomografie auch nicht vertretbar. Lokalisierte Signalanstiege im Bereich der hinteren Insel (Bucher *et al.*, 1997) bzw. im Bereich des parieto-temporalen Übergangs (Lobel *et al.*, 1998) konnten zwei Studien mit einem galvanischen Versuchsparadigma nachweisen, wobei die erstgenannte Studie eine Schmerzstimulation als Kontrollbedingung der schmerzhaften galvanischen Stimulation verwandte. Die Ergebnisse konnte jüngst von der gleichen Arbeitsgruppe reproduziert werden, wobei bemerkenswert ist, dass die Signalanstiege im Bereich der hinteren Insel sich erst in der Einzelprobandenanalyse darstellten, die Gruppenanalyse aber keinen signifikanten Signalanstieg in dieser Region nachwies, da die aktivierten Areale der Einzelprobanden nicht überlappten (Bense *et al.*, 2001).

Als Hinweis auf eine mögliche Multimodalität auch des *humanen PIVC* können bildgebende Studien gesehen werden, die mit optokinetischen, auditorischen und somatosensorischen

(vibratorische Stimulation der tiefen Nackenmuskulatur) Paradigmen Signalanstiege im Bereich der hinteren Insel bzw. des temporo-parietalen Übergangs demonstrierten (Bucher *et al.*, 1998; Downar *et al.*, 2000; Bottini *et al.*, 2001). Allerdings zeigten nur wenige Voxel in der hinteren Insel nach optokinetischer Stimulation einen signifikanten Signalanstieg (Abbildung 1-9). Dass auch visuelle Bewegungsstimuli, die nicht zu einer Eigenbewegungswahrnehmung führen, eine Aktivierung im parieto-temporalen Übergang hervorrufen können, demonstrierten Sunaert und Mitarbeiter (1999). Wie bereits in der Einleitung dargestellt, fanden die Autoren neben Aktivierungen im sekundären visuellen Kortex entsprechend den Arealen *MT* und *V3a* zahlreiche andere Aktivierungen, auf die im weiteren Verlauf der Diskussion noch eingegangen wird.

In Anbetracht der Analogie bezüglich Lokalisation und Reaktion auf vestibuläre wie visuelle Reize zu den genannten tierexperimentellen Befunden, als auch in Hinblick auf die Ergebnisse der humanen Läsions- und Bildgebungsstudien, können die Aktivierungen im Bereich des Sulcus lateralis als humanes Analog des *parieto-insulären vestibulären Kortex (hPIVC)* interpretiert werden. Erstmals konnte hier die offensichtliche funktionell-anatomische Varianz dieses Areals am aufgefalteten individuellen Kortex (Abbildung 3-5) und die tatsächliche Antwort auf vestibuläre wie auch visuelle Bewegungsreize entsprechend der von den tierexperimentellen Befunden abgeleiteten Hypothese belegt werden.

4.1.2 Temporallappen

Signifikante BOLD-Signal-Anstiege im rechten oberen Temporallappen (Areal B) fanden sich bei allen Versuchspersonen. Diese lagen im Bereich des oberen temporalen Sulcus und Gyrus. Bei zwei Probanden stellten sich dort zwei Areale dar.

Als temporale Zentren der Bewegungswahrnehmung wurden in der tierexperimentellen Literatur bisher das *VPS-Areal* (Guldin und Grüsser, 1998), das *superior-temporale polysensorische Areal STP* (Bruce *et al.*, 1981) und der *MT/MST-Komplex* beschrieben (Bremmer *et al.*, 1999). Letzterer ist beim Menschen allerdings im temporo-okzipitalen Übergangsbereich lokalisiert (Watson *et al.*, 1993; Dumoulin *et al.*, 2000) und wird unter 4.1.4. diskutiert.

Die *Visual posterior Sylvian Area (VPS)* liegt im Kortex des Totenkopffaffen posterior von *PIVC* im temporo-parietalen Übergangsbereich. In etwa 30% der Neuronen konnten vestibuläre Afferenzen nachgewiesen werden – es überwiegen die visuellen. Im Vergleich mit dem *PIVC* beschrieben Guldin und Grüsser *VPS* als überwiegend visuelles Areal mit vestibulärem Einfluss (Guldin und Grüsser, 1998). Vanduffel *et al.* (2001) lokalisierten mittels funktioneller Bildgebung ein visuell-bewegungssensitives Areal im posterioren Sulcus lateralis des Makaken, das von den Autoren in Zusammenhang mit dem Grüsserschen *PIVC* bzw. *VPS-Areal* gebracht wurde (Vanduffel *et al.*, 2001).

Bruce und Mitarbeiter (1981) identifizierten in der gleichen Spezies im anterioren bis mittleren Abschnitt des oberen Temporal sulcus das *STP*-Areal. Mittels Einzelzellaufzeichnungen konnten in visuell erregbaren Neuronen auch elektrophysiologische Antworten auf auditorische Stimuli (21%) und somatosensorische Reize (17%) nachgewiesen werden. Weitere 17% erwiesen sich als trimodal. Aufgrund der besonderen Sensitivität der abgeleiteten Zellen gegenüber visuellen Bewegungsreizen legten die Autoren eine besondere Rolle des *STP*-Areals bei räumlichen Orientierungsprozessen nahe (Bruce *et al.*, 1981).

Beim Menschen gaben klinische Studien erste Hinweise auf eine Beteiligung temporaler Areale bei der Bewegungswahrnehmung. So führte die intraoperative elektrische Stimulation des Gyrus temporalis superior beim wachen Patienten zu Eigenbewegungsempfinden (Penfield, 1957). Weiterhin konnte eine Manifestation von fokalen epileptischen Anfällen mit Schwindel und Nystagmus beobachtet werden. Als elektrophysiologisches Zentrum wurde dabei der hintere Temporallappen identifiziert (Furman *et al.*, 1990).

Eine frühe funktionelle Studie konnte nach vestibulärer Stimulation einen erhöhten zerebralen Blutfluss in der oberen Temporalregion nachweisen (Friberg *et al.*, 1985). Auch unimodale fMRI-Studien mit vestibulärer oder visueller Stimulation zeigten eine erhöhte Aktivität von Teilen des temporalen Kortex. Sowohl galvanische als auch kalorische vestibuläre Studien beschrieben den Gyrus temporalis superior als aktiviert (Bense *et al.*, 2001; Suzuki *et al.*, 2001). Bense *et al.* zeigten weiterhin ein Areal im Gyrus temporalis medius.

In einer fMRI-Studie mit visuellen Bewegungsstimuli offenbarte sich allerdings wieder die Problematik der räumlichen Verzerrung einer Gruppenanalyse (siehe 4.1.1.). So erreichte der Gyrus temporalis superior nur in der individuellen Auswertung das geforderte Signifikanzniveau, während die dortige Aktivität in der Gruppenanalyse durch die anatomischen Normierungsprozesse nicht zur Darstellung kam. Da beide Auswertungen aber parallel durchgeführt wurden, konnte der obere Temporallappen als visuell bewegungssensitives Areal beschrieben werden (Sunaert *et al.*, 1999). Eine weitere in diesem Zusammenhang wichtige visuelle fMRI-Studie wurde von Ahlfors und Mitarbeitern durchgeführt (1999). Hier beschrieben die Autoren ein bewegungssensitives Areal im posterioren Teil des Sulcus temporalis superior (Ahlfors *et al.*, 1999).

Ähnliche Ergebnisse liegen aus den multimodalen fMRI-Experimenten vor. So beschrieben Downar und Mitarbeiter den Gyrus temporalis medius nach auditorischer, somatosensorischer und visueller Stimulation als multimodal (Downar *et al.*, 2000). In Bottinis somatosensorisch-vestibulärem Experiment zeigte sich ein Areal auf dem Gyrus temporalis superior (Bottini *et al.*, 2001).

Die wichtige Rolle des Temporallappens bei der Verarbeitung von multimodalen Bewegungsreizen wird aus den beschriebenen Studien deutlich. In diesem Sinne sollten auch die

vorliegenden Daten betrachtet werden. Im Gegensatz zum parieto-insulären Kortex kann aber keine eindeutige Zuordnung der temporalen BOLD-Signal-Anstiege vorgenommen werden. Dagegen spricht zum einen die interindividuelle Variabilität der Areale (siehe Abbildung 3-5), die anatomisch sowohl auf dem oberen temporalen Gyrus als auch im oberen Sulcus lokalisiert werden konnten – bei zwei Probanden erreichten beide Regionen das Signifikanzniveau; zum anderen sind auch die bisherigen Forschungsergebnisse ähnlichen Schwankungen der Lokalisation unterworfen, so dass unklar bleibt, ob es sich bei den temporalen Arealen beim Menschen um anatomisch getrennte Bereiche, im Sinne eines humanen *VPS*- und *STP*-Areal, oder um ein großes multimodales Zentrum handelt, von dem bisher nur Teile dargestellt werden konnten. Insbesondere zu Rolle und Lokalisation von *VPS* sowohl beim Affen als auch beim Menschen liegen bisher wenig Daten vor.

4.1.3 Parietallappen

Im hochparietalen und im posterioren parietalen Kortex der rechten Hemisphäre lag bei den Probanden eine vergleichsweise große interindividuelle anatomische Variabilität vor. Während bei einer Versuchsperson gar keine parietalen BOLD-Signal-Anstiege nachweisbar waren, konnte bei den übrigen Probanden der Kernbereich der Aktivierung (Areal C) in der Übergangszone von Sulcus intraparietalis und Sulcus postcentralis lokalisiert werden.

In tierexperimentellen Studien konnte bisher in drei parietalen Arealen ein Bezug zur Bewegungswahrnehmung oder zu multimodalen räumlichen Koordinationsprozessen nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um die Areale 7, das *laterale intraparietale* Areal *LIP* und *Area 2v*. Der multimodale Charakter des posterioren parietalen Kortex konnte in verschiedenen Experimenten aufgezeigt werden. Andersen et al. demonstrierten die Abhängigkeit der neuronalen Feuerungsrate parietaler visueller Neuronen von der Blickrichtung (Andersen und Mountcastle, 1983; Andersen et al., 1985). Dabei stellte sich eine funktionelle Segregation der benachbarten Areale 7a und *LIP* heraus. Obwohl in beiden Arealen eine Konvergenz von visuellen und okulomotorischen Afferenzen festgestellt wurde, ergaben sich Unterschiede sowohl in der Größe als auch der Lokalisation des jeweils zugehörigen rezeptiven Feldes (Andersen et al., 1997). Weiterhin zeigten sich Differenzen in der Konnektivität. Während Verbindungen von *Area 7* zu den Vestibulariskernen (Kawano et al., 1980; Faugier-Grimaud und Ventre, 1989) und höheren kognitiven Arealen wie dem Cingulum und dem Gyrus parahippocampalis beobachtet werden konnten, zeigten sich bei *LIP* Projektionen zu den okulomotorischen Zentren des Hirnstamms und des Kortex (Andersen et al., 1997). Andersen schlug daher für letzteres Areal die Bezeichnung *parietales Augenfeld* vor (Andersen et al., 1992). Snyder und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls diese funktionelle Segregation in ihrer Studie am Makaken. (Snyder et al., 1998). Dabei schlugen sie ein Erklärungsmodell vor, in dem zwischen „körper-bezogenen“ und „umwelt-bezogenen“

Signalen unterschieden wird. Dabei wurde *LIP* als Teil eines Umwelt Referenzsystems und Area 7a als dem Körper-Referenzsystem zugehörig interpretiert. Dieses Konzept erklärten die Autoren aus der Unterschiedlichkeit von räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen, die sowohl die Position des Kopfes in Bezug zur Körperhaltung im Hinblick auf die Kontrolle der Blickrichtung beinhaltet als auch ein umweltbezogenes Referenzsystem für Navigationsleistungen.

Ein weiteres multimodales Areal stellt die Area 2v dar (Büttner und Buettner, 1978; Andersen *et al.*, 1987). Auch hier führten visuelle und vestibuläre Stimuli zu erhöhter neuronaler Aktivität. Die Area 2v konnte im Rhesusaffen am vorderen Ende des intraparietalen Sulcus lokalisiert werden (Akbarian *et al.*, 1994; Fredrickson *et al.*, 1966). Eine vermutete Überlappung mit der Brodmann-Area 2, die man schon früh als Teil des somatosensorischen Systems identifizierte (Powell und Mountcastle, 1959), legte außerdem einen Bezug zu diesem nahe (Fredrickson *et al.*, 1966).

Beim Menschen wurde ein Areal im Bereich des Sulcus intraparietalis als *parietales Augenfeld* bezeichnet, da dort in einer fMRI-Studie ein erhöhter BOLD-Kontrast bei sakkadischen Augenbewegungen beobachtet wurde (Müri *et al.*, 1996). Darüber hinaus konnte eine weitere kernspintomografische Arbeit mittels einer Konjunktions-Analyse zeigen, dass sowohl endogen als auch exogen bedingte Verschiebungen der räumlichen Aufmerksamkeit mit erhöhter Aktivität in dieser Region einhergehen (Kim *et al.*, 1999).

Dass die Zuordnung von parietalen kortikalen Arealen innerhalb des Sulcus intraparietalis und des Sulcus postcentralis sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Affenspezies schwierig ist, belegt eine aktuelle Studie (Grefkes *et al.*, 2001). Anhand der humanen somatosensorischen Brodmann Area 2 wurde an postmortal untersuchten Hirnschnitten demonstriert, dass deren genaue Lokalisation im Sulcus postcentralis beträchtlichen Schwankungen unterliegt und auch der Verlauf beider Sulci hoher interindividueller Variabilität unterworfen ist. Grefkes *et al.* betonen zwar, dass in neueren tierexperimentellen Arbeiten keine Ausdehnung der Area 2 bis in den Sulcus intraparietalis gefunden wurde, doch auch gegenteilige Ergebnisse werden diskutiert (Powell und Mountcastle, 1959; Vogt und Pandya, 1978).

Daher ist eine genaue Zuordnung des Areals C problematisch. Funktionell wäre ein Bezug zu allen tierexperimentell gefundenen Arealen möglich, da in Area 7 und Area 2v jeweils visuelle und vestibuläre Afferenzen nachgewiesen wurden und auch in *LIP* ein Bezug zum vestibulären System nahe liegt (Andersen *et al.*, 1997). Da aber bisher nur wenig Daten aus humanen Studien vorliegen und darüber hinaus die beschriebenen anatomischen Lokalisationen keine eindeutigen Analogien zur Tierliteratur ermöglichen, können die vorliegenden Daten nur als Bestätigung des multimodalen Charakters des hochparietalen Kortex interpretiert werden.

4.1.4 Okzipitallappen

Mit geringer interindividueller Variabilität fand sich bei allen Versuchspersonen ein signifikanter BOLD-Kontrast-Anstieg im Bereich der rechtshemisphäriellen Gyri occipitales laterales (Areal D). Diese Lokalisation konnte bei vier der fünf Probanden auch linkshemisphäriell beobachtet werden. Somit liegt neben dem parieto-insulären Kortex ein zweites bilateral analoges Aktivierungsmuster vor.

Aus umfangreichen tierexperimentellen Arbeiten liegen detaillierte Kenntnisse über die kortikalen Pfade der visuellen Reizverarbeitung vor (Maunsell und Van Essen, 1983; DeYoe und Van Essen, 1988) (siehe Abbildung 1-2). Innerhalb des magnozellulären Systems gelegen, wurde den Arealen *MT* und *MST* eine wichtige Rolle beim Bewegungsempfinden zugeschrieben (Tanaka und Saito, 1989; Andersen, 1997). Die Bezeichnungen *middle temporal (MT)* und *medial superior temporal area (MST)* beziehen sich dabei auf die anatomische Lokalisation der benachbarten Areale im oberen Temporallappen des Makaken. Funktionell geht *MT* innerhalb des magnozellulären Pfades dem *MST*-Areal voraus. Unter experimentellen Bedingungen ließ sich eine hohe Sensitivität gegenüber verschiedenen räumlichen Eigenschaften von Bewegung im kontralateralen Gesichtsfeld erkennen. Unter anderem wurde eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung dreidimensionaler Strukturen bewegter Objekte sowie deren Differenzierung vom Hintergrund diskutiert (Andersen, 1997). Das *MST*-Areal wird dagegen durch Stimuli im bilateralen visuellen Raum erregt (Andersen, 1997). Diese umfassen Rotations-, Expansions- sowie Kontraktionsbewegungen, die jeweils von spezifischen Neuronenpopulationen erfasst werden und sowohl im Rahmen von Objektbewegung als auch beim Eigenbewegungsempfinden auftreten können (Tanaka *et al.*, 1986; Graziano *et al.*, 1994). Weiterhin wurde gezeigt, dass die dorsal gelegene Untereinheit *MSTd* eine Rolle bei der Kompensation der retinalen Verschiebung im Rahmen von Augenbewegungen spielt (Bradley *et al.*, 1996). Neben der funktionellen Charakterisierung der visuellen Eigenschaften von *MST* liegen auch Daten vor, die eine Multimodalität des Areals belegen. So konnten Thier und Erickson (1992) im Rhesusaffen eine direkte Beeinflussung visueller *MST*-Neuronen durch extraretinale Reize demonstrieren. Dabei zeigte sich, dass die Auslösung des vestibulo-okulären Reflexes zu einer erhöhten Entladungsrate führte (Thier und Erickson, 1992). Weitere Evidenz für die visuelle und vestibuläre Sensitivität dieses Areals erbrachten darauf folgende Studien. So konnte am Rhesusaffen demonstriert werden, dass neben einer jeweils unimodal optokinetischen oder vestibulären Stimulation auch die Kombination beider Reize zu spezifischen Veränderungen sowohl in der Entladungsrate als auch in deren Intensität führt (Duffy, 1998).

Ferner konnten Bremmer und Mitarbeiter (1999) während einer vestibulären Stimulation in 55% der untersuchten *MST*-Neuronen beim Makaken eine erhöhte Aktivität nachweisen, von denen ein

Teil auch elektrophysiologische Antworten auf visuelle Eigenbewegungsreize zeigte (Bremmer *et al.*, 1999).

Die Identifikation der visuellen Bewegungsareale im humanen Kortex erfolgte mittels fMRI und PET (Zeki *et al.*, 1991; Watson *et al.*, 1993). Die von Watson *et al.* beschriebene okzipito-temporale Lokalisation von V5 im Überschneidungsbereich zwischen Sulcus temporalis inferior und Sulcus occipitalis lateralis verdeutlicht die anatomische Diskrepanz zu den weiter anterior und superior gelegenen Arealen der tierexperimentellen Studien (s.o.). Aufgrund der funktionellen Charakterisierung fand jedoch der Terminus *MT* Eingang in die humanen funktionellen Bildgebungsstudien (Dupont *et al.*, 1994; Tootell *et al.*, 1995), auch wenn dieser weder der Lokalisation noch der notwendigen aber bisher nicht erfolgten Abgrenzung von einem humanen *MST*-Areal gerecht wird (Tootell *et al.*, 1996). Autoren mehrerer folgender fMRI-Studien bestätigten die Bewegungssensitivität des temporo-okzipitalen Übergangsbereichs gegenüber visuellen Stimuli (O'Craven *et al.*, 1997; Sunaert *et al.*, 1999). In einer aktuellen Arbeit geben Dumoulin und Mitarbeiter die Kreuzung des aufsteigenden Anteils des Sulcus temporalis inferior mit dem Sulcus occipitalis lateralis als sicheren Orientierungspunkt zur genauen Lokalisation des humanen *MT*-Arealen an (Dumoulin *et al.*, 2000).

Während in den frühen Versuchen noch die Lokalisation von V5 bzw. *MT/MST* im Mittelpunkt des Interesses stand, wandten sich spätere Publikationen vor allem seiner funktionellen Charakterisierung zu. Dabei kamen verschiedene visuelle Stimuli zum Einsatz. So führten sowohl die optokinetische Stimulation als auch die Eigenbewegungsempfinden induzierende Zirkularvektion zur Aktivierung des temporo-okzipitalen Übergangsbereichs (Bucher *et al.*, 1997; Brandt *et al.*, 1998; Dieterich *et al.*, 1998). Weitere fMRI-Studien betonten die wichtige Rolle des Arealen bei räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen (Gitelman *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 1999) und bei imaginierter Bewegung (Goebel *et al.*, 1998).

Die umfangreichen Studien zum visuellen System sowohl beim Tier als auch am Menschen lassen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Interpretation von Areal D als bewegungssensitiver humaner *MT/MST*-Komplex zu. Dafür sprechen sowohl die interindividuell stabile Lokalisation im Bereich der anterioren Gyri occipitales laterales als auch die visuell-vestibuläre Stimulierbarkeit. Damit konnte erstmals die zentrale Rolle eines am Menschen bisher nur als rein visuell charakterisierten Arealen bei der Verarbeitung vestibulärer Stimuli demonstriert werden.

4.1.5 Sulcus centralis und Sulcus praecentralis

Signifikante BOLD-Kontrast-Anstiege im Bereich des Sulcus centralis und dem benachbarten präzentralen Kortex fanden sich bei allen Versuchspersonen (Areale E,F). Erstere stellten sich allerdings nur bei einer Versuchsperson in beiden Konjunktions-Analysen, letztere nur bei zwei

Probanden in beiden Analysen dar. Im Vergleich zu den anderen diskutierten Arealen lag im Bereich des zentralen und präzentralen Sulcus eine relativ hohe interindividuelle anatomische Variabilität vor.

Verbindungen zwischen der im Sulcus centralis gelegenen somatosensorischen *Area 3a* und dem vestibulären System konnten in verschiedenen Affenspezies nachgewiesen werden. Neben einem Teilbereich dieser Region, in dem Afferenzen der oberen Extremitäten enden (Ödkvist *et al.*, 1974), wurde auch das somatosensorische Projektionsfeld der Hals- und Nackenregion als vestibulär aktivierbar identifiziert (Akbarian *et al.*, 1994). Ein weiteres Experiment zeigte in 40% der untersuchten *Area-3a*-Neuronen eine Reaktion auf vestibuläre Stimulation (Guldin und Grüsser, 1998).

Direkte Verbindungen zum visuellen System sind bisher nicht bekannt. Allerdings fanden Guldin und Grüsser mittels Tracer-Injektionen im Totenkopffaffen eine dichte kortiko-kortikale Verbindung zwischen *Area 3a* und *PIVC*, dessen visuelle Eigenschaften unter 4.1.1. beschrieben sind (Guldin und Grüsser, 1998).

Auch humane Studien gaben bisher wenig Hinweise auf mögliche visuell-vestibuläre Interaktionen im Sulcus centralis oder den benachbarten präzentralen Regionen. In unimodalen Experimenten konnten jedoch Bezüge zu der jeweils untersuchten Modalität aufgezeigt werden. So beschrieben Bottini *et al.* (1994) die Beteiligung des primären sensorischen Kortex an der Verarbeitung kalorischer vestibulärer Stimuli; doch aufgrund der geringen anatomischen Auflösung der PET-Technik wurde dieser als Teil einer ausgedehnten Aktivierung der hinteren Insel interpretiert und galt somit als Bestandteil des humanen *PIVC* (Bottini *et al.*, 1994). In der galvanischen Stimulation konnten von Lobel und Mitarbeitern dagegen Aktivierungen im Sulcus centralis und im Sulcus praecentralis gezeigt werden, wobei erstere als humanes *3a*-Areal interpretiert wurde (Lobel *et al.*, 1998). Letztere brachten die Autoren als prämotorische vestibuläre Region mit der im Primaten beschriebenen vestibulären *Area 6a* in Verbindung (Akbarian *et al.*, 1993).

Aktivierungen des humanen somatosensorischen Kortex durch visuelle Reize wurden von Dupont *et al.* (1994) in einer PET-Studie beschrieben. Als Stimulus diente ein bewegtes Punktmuster. Da jedoch auch hier wie in vielen frühen funktionellen Bildgebungsstudien eine relativ unscharfe anatomische Auflösung vorlag, schlugen die Autoren sowohl eine mögliche Zuordnung zur hochparietalen *Area 2v* als auch zur vestibulären *Area 3a* vor (Dupont *et al.*, 1994). Weitere visuelle Studien, die Areale im Bereich des Sulcus centralis beschreiben, liegen bisher nicht vor.

Dieterich und Mitarbeiter (1997) fanden frontale BOLD-Kontrast-Anstiege bei optokinetisch induziertem Nystagmus. Diese wurden gemeinsam mit einem als *frontales Augenfeld* interpretierten Areal (*FEF*) im Bereich des Gyrus frontalis superior in Zusammenhang mit der

motorischen Planung und Ausführung von sakkadischen Augenbewegungen gebracht (Bucher *et al.*, 1997). Eine ähnlich konzipierte funktionelle Bildgebungsstudie konnte diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren (Galati *et al.*, 1999). Frontale Areale wurden jedoch von anderen Autoren bei visueller Bewegungsstimulation und räumlichen Orientierungsprozessen beschrieben und als Teil des frontalen Augenfeldes interpretiert (Cornette *et al.*, 1998a; Sunaert *et al.*, 1999). Im Gegensatz zu den Daten von Dieterich *et al.* sind diese weiter posterior im Grenzbereich zwischen Sulcus frontalis superior und Sulcus praecentralis oder aber innerhalb des Sulcus praecentralis lokalisiert, was im Einklang mit der von Paus *et al.* beschriebenen Lokalisation des *FEF* steht (Paus, 1996). Auch durch Läsionsstudien konnte eine Beteiligung präzentraler Areale bei der räumlichen Orientierung nachgewiesen werden. So ließen sich bei Patienten mit partieller Neglectsymptomatik Schäden im präfrontalen Kortex nachweisen (Mesulam, 1981). Mesulam fasste diese Lokalisation als Teil eines hypothetischen Netzwerkes für Orientierung und Aufmerksamkeit auf, das außerdem den posterioren parietalen Kortex und das Cingulum beinhaltet. Neuere funktionelle Bildgebungsstudien zur räumlichen Aufmerksamkeit zeigten ebenfalls BOLD-Kontrast-Anstiege im Sulcus praecentralis (Gitelman *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 1999).

Zusammenfassend können die fronto-zentralen Areale E und F als Ausdruck der Konnektivität innerhalb der multimodal erfassten Bewegung aufgefasst werden und den damit verbundenen Teil des somatosensorischen Systems darstellen. Direkte visuelle Beeinflussung der *Area 3a* wurde bisher nicht nachgewiesen; dennoch scheint aufgrund der tierexperimentell nachgewiesenen Verbindung zu *PIVC* eine indirekte Aktivierung des Sulcus centralis (Areal E) möglich. Der präzentrale BOLD-Kontrast-Anstieg (Areal F) könnte als Teil des frontalen Augenfeldes Ausdruck der stimulus-induzierten räumlichen Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozesse sein.

4.1.6 Cingulum

Mit geringer anatomischer Variabilität fand sich mit Ausnahme eines Probanden bei allen übrigen Versuchspersonen ein multimodal aktivierbares Areal im Bereich des hinteren Sulcus cinguli unterhalb des Lobulus paracentralis (Areal G).

Beim Totenkopffaffen konnten kortiko-kortikale Verbindungen zwischen dem vorderen cingulären Kortex und dem als „innerer vestibulärer Kreis“ bezeichneten System aus *PIVC*, *Area 3a* und *Area 2* nachgewiesen werden (Guldin *et al.*, 1992). Weiterhin wurden in verschiedenen Affenspezies direkte Projektionen vom vestibulären Kernkomplex im Hirnstamm zum Cingulum identifiziert (Akbarian *et al.*, 1993). Das wie beim Totenkopffaffen aufgrund histologischer Kriterien als *6c/23c* bezeichnete Areal befand sich beim Makaken im Bereich des anterioren Sulcus Cinguli. Weiterhin erbrachten Untersuchungen am Rhesusaffen Hinweise für eine Beteiligung des posterioren cingulären Kortex bei räumlichen Orientierungsprozessen (Olson *et al.*, 1996). Dies basierte auf der Beobachtung, dass die abgeleiteten Neuronen *nach* dem Einsetzen von Sakkaden

eine blickwinkelabhängige Entladungsrate aufwiesen, die als Reflektion der räumlichen Koordinaten des retinalen Bildes interpretiert wurde.

Auch im humanen Kortex wurden die posterioren cingulären Areale aufgrund von Läsionsstudien in Zusammenhang mit räumlicher Orientierung gebracht (Vogt *et al.*, 1992). Die Autoren betonten dabei eine funktionelle Trennung vom vorderem Cingulum, dem vor allem eine Rolle bei verschiedenen höheren kognitiven Funktionen zugeschrieben wurde. Aufgrund der spezifischen zytoarchitektonischen Struktur wurde die Area 23 im Gegensatz zu tierexperimentellen Arbeiten im posterioren Cingulum lokalisiert (Vogt *et al.*, 1995).

Weiterhin wurden aufgrund funktioneller vestibulärer und visueller Bildgebungsstudien Areale im cingulären Kortex beschrieben. Die kalorische Stimulation führte zu einem rCBF-Anstieg im vorderen Cingulum (Bottini *et al.*, 1994). Visuelle Versuchsparadigmen zeigten dagegen BOLD-Kontrast-Anstiege weiter posterior. Diese wurden sowohl bei einfacher Bewegungsstimulation als auch in komplexeren Experimenten beobachtet (Cornette *et al.*, 1998b; Sunaert *et al.*, 1999). So untersuchten Cornette und Mitarbeiter mittels PET die Effekte vom Bewegungsbeginn und Bewegungsumkehrungen visueller Stimuli in Verbindung mit Kontrastmodulationen. Die Autoren deuteten den rCBF-Anstieg im hinteren cingulären Kortex als Reaktion infolge von Bewegungsänderungen.

Andere Autoren interpretierten Areale im anterioren Gyrus cinguli im Verbund mit dem posterioren cingulären Kortex als Teil des bereits erwähnten Netzwerkes für Orientierung und Aufmerksamkeit (siehe 4.1.5) (Mesulam, 1981; Gitelman *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 1999). Das Zusammenwirken von posteriorem Cingulum, posteriorem parietalen Kortex sowie dem frontalen Augenfeld koordiniere alle Aspekte der räumlichen Aufmerksamkeit, unabhängig von deren Eingangsmodalität (Mesulam, 1999).

Der BOLD-Kontrast-Anstieg im posterioren cingulären Kortex (Areal G) kann daher im Kontext der bisherigen Arbeiten interpretiert werden. Die verwendeten visuellen und vestibulären Stimuli führten bei den Versuchspersonen zu Eigenbewegungsempfinden (kalorische Spülung) und Objektbewegungswahrnehmung (*MT*-Stimulus). Beide Reize können unabhängig von ihrer Modalität zunächst als Aktivatoren räumlicher Aufmerksamkeits- und Orientierungsprozesse verstanden werden, die innerhalb des von Mesulam postulierten Netzwerkes mit BOLD-Kontrast-Anstiegen im frontalen Augenfeld und posterioren parietalen Kortex (siehe 4.1.3. und 4.1.5.) einhergehen. Dass die Lokalisation von Areal G im Vergleich zu den meisten der bisherigen funktionellen Bildgebungsstudien bei den Probanden dieser Studie weiter posterior liegt, könnte als Ungenauigkeit der dort durchgeführten normierten Gruppenanalysen gewertet werden. Die postulierte funktionelle Trennung von anteriorem und posteriorem cingulären Kortex (s.o.) und die Lokalisierung der zytoarchitektonischen Area 23 im hinteren Anteil stützt in diesem Zusammenhang die vorliegende Interpretation. Dennoch sollte der unterschiedliche Charakter der

funktionellen Bildgebungsstudien und die damit verbundene fragliche Vergleichbarkeit Anlass zu genaueren Untersuchungen des posterioren cingulären Kortex sein.

4.1.7 Rechtshemisphärielle Organisation räumlicher Orientierung

Nur zwei Areale der linken Hemisphäre erfüllten vergleichbare statistische Kriterien wie die der rechten Seite. Dabei handelte es sich um das parieto-insulär gelegene Areal A sowie das Areal D im Bereich des lateralen okzipitalen Gyrus. Im Vergleich zur Gegenseite ist jedoch wie bei Areal A in den Abbildungen 3-3 und 3-4 das deutlich kleinere Ausmaß der linkshemisphäriellen Aktivierungen erkennbar. Dieses Phänomen konnte auch in den übrigen Datensätzen beobachtet werden.

Während in tierexperimentellen Arbeiten eine asymmetrische kortikale Verarbeitung von Bewegungsreizen bisher nicht postuliert wurde, steht die ausgeprägte rechtshemisphärielle Dominanz der vorliegenden Daten im Einklang mit einigen der durchgeführten humanen funktionellen Bildgebungs- und Läsionsstudien. So wurde bei der optokinetischen Stimulation eine gegenüber der linken Hemisphäre verstärkte Aktivierung in der rechten hinteren Insel sowie in anderen als okulomotorisch und bewegungssensitiv beschriebenen Arealen beobachtet, die u.a. den posterioren Parietallappen und den okzipito-temporalen Kortex umfassen (Dieterich *et al.*, 1998).

Der von Gitelman *et al.* beschriebenen rechtsdominanten Organisation der räumlichen Orientierung liegen sowohl fMRI- und PET-Daten (Gitelman *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 1999) als auch klinische Beobachtungen an Patienten mit kortikalen Läsionen und daraus resultierender Neglectsymptomatik zugrunde (Mesulam, 1999). Als Zentren wurden dabei der posteriore Parietallappen, das auf dem Gyrus praecentralis gelegene frontale Augenfeld und das Cingulum beobachtet.

Im Gegensatz hierzu stehen die PET-Daten von Bottini und Mitarbeitern, die nach linker und rechter kalorischer Stimulation mit kaltem Wasser einen jeweils symmetrischen kontralateralen Signalanstieg in analogen Arealen aufzeigten (Bottini *et al.*, 1994). Die unilaterale Stimulation der jeweiligen Seite erfolgte jedoch an verschiedenen Probandenkollektiven. Dabei wurden keine Angaben zur Anzahl rechtsseitig stimulierter Versuchspersonen gemacht, so dass die Interpretation der Daten in Bezug auf Lateralisierung und hemisphärielle Dominanz zurückhaltend beurteilt werden sollte.

4.2 Räumliche Orientierung

4.2.1 Wahrnehmung von Bewegung

Bei räumlichen Orientierungsprozessen laufen zahlreiche komplexe neuronale Mechanismen ab, die unter anderem gegenüber folgenden Veränderungen sensitiv sind:

1. Veränderungen der Position des eigenen Körpers im erlebten Raum.
2. Physikalische Veränderungen im erlebten Raum.
3. Veränderungen der Beziehungen der Körperteile zueinander.
4. Veränderungen der Beziehungen der Körperteile zum erlebten Raum.

Die möglichen Veränderungen haben in den spezifischen Sinnesorganen eine Veränderung der neuronalen Entladungsraten zur Folge, die neben einem Einfluss auf spinale oder medulläre Reflexe wiederum zu Veränderungen in kortikalen Regelkreisen führen. Diese können letztendlich als Grundlage für bewusstes und unbewusstes Handeln oberhalb der Reflexebene verstanden werden. Die Wahrnehmung von Bewegung spielt innerhalb dieser Prozesse eine essentielle Rolle, da sie sowohl auf den eigenen Körper als auch auf den physikalischen Raum gerichtet ist. Die beteiligten neuronalen Systeme erhalten dabei Afferenzen von visuellen, vestibulären, propriozeptiven und auditorischen Sinneszellen.

Im Sinne der Zielsetzung dieser Arbeit ist es gelungen, den funktionalen Charakter eines Teilbereichs der beschriebenen Prozesse der Bewegungswahrnehmung darzustellen. In Bezug auf die Integration von visuellen und vestibulären Afferenzen wird die Ähnlichkeit mit den Mechanismen im Primaten deutlich (Abbildung 4-1). Evidenz liegt insbesondere für die visuell-vestibulären Eigenschaften der Areale *hPIVC* und *MT/MST* vor.

4.2.2. Synergistische Interaktion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen eine in tierexperimentellen Arbeiten als auch in Studien am Menschen postulierte visuell-vestibuläre Interaktion. Der Charakter der zugrunde liegenden neuronalen Prozesse kann nach der vorliegenden Analyse analog zum Primaten als *synergistisch* aufgefasst werden. Aussagen über eine reziprok-inhibitorische Beziehung zwischen visuellem und vestibulärem System im Sinne der Brandtschen Hypothese (Brandt und Dieterich, 1999) sind nicht möglich. Dies ist einerseits in Unterschieden der Stimulusqualität, andererseits methodisch im Studiendesign begründet. So ruft der in dieser Studie verwandte Bewegungsstimulus im

Gegensatz zur Zirkularvektion (Brandt und Dieterich, 1999) kein Eigenbewegungsempfinden hervor. Andererseits handelt es sich bei der bei Zirkularvektion beschriebenen Deaktivierung der hinteren Insel um eine *relative* Deaktivierung im Vergleich zu Objektbewegung.

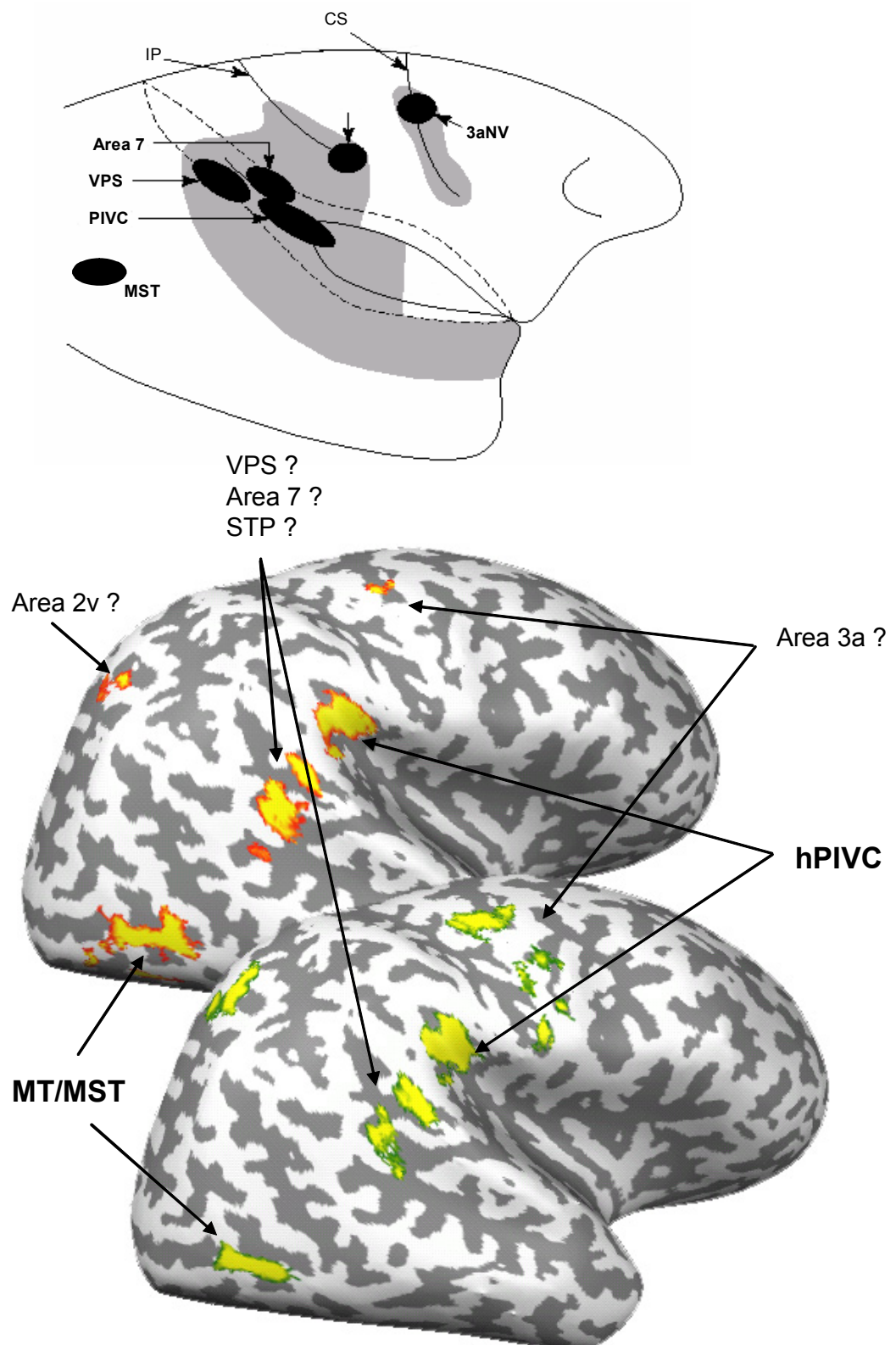


Abbildung 4-1

Während Brandt *et al.* den Kontrast zwischen Eigenbewegung und Objektbewegung mittels visueller Stimulation darstellten, ergaben sich die vorliegenden Daten aus der Berechnung der Gemeinsamkeiten von visueller und vestibulärer Bewegungsstimulation. Als Vergleich diente die jeweilige Ruhebedingung. Trotz der unterschiedlichen experimentellen Herangehensweisen scheint jedoch vor dem Hintergrund der tierexperimentellen Daten und der hier aufgezeigten synergistischen Interaktion, die Hypothese einer reziprok-inhibitorische Beziehung zwischen visuellem und vestibulärem System einer weiteren Prüfung zu unterziehen sein.

4.2.3. Klinische Relevanz

Der 1993 verstorbene Regisseur Federico Fellini litt aufgrund eines Schlaganfalls in den letzten Monaten seines Lebens unter einer ausgeprägten linksseitigen Neglectsymptomatik. Cantagallo und Della (1998), die den Patienten über zwei Monate begleiteten, hoben in einem detaillierten neuropsychologischen Profil dabei vor allem die Einschränkung visuell-motorischer Fähigkeiten hervor. Fellini war sich im Gegensatz zu vielen anderen Kranken mit ähnlichen Ausfällen durchaus seiner Defizite bewusst und brachte dies auch zeichnerisch in klinischen Tests zum Ausdruck (Abbildung 4-2). Das pathologische Korrelat erwies sich als Läsion im kontralateralen Parietallappen (Cantagallo und Della, 1998). Die Lokalisation steht im Einklang mit dem von Mesulam (1999) als eines von drei Epizentren für räumliche Aufmerksamkeit beschriebenen Areal. Die anderen zwei Bereiche umfassen den präfrontalen Kortex sowie das Cingulum (Mesulam, 1999). Die vorliegenden Daten verweisen durch das spezifische Aktivierungsmuster auf eine mögliche Beeinflussung dieses bei Neglect gestörten Netzwerkes durch vestibuläre und visuelle Bewegungsreize. Für die kalorische Stimulation konnte dieser Zusammenhang bereits demonstriert werden. So ließ sich bei Patienten mit linksseitigem Neglect eine kurzzeitige Besserung der Symptome durch Spülung des kontralateralen Gehörgangs erreichen (Rubens, 1985; Cappa *et al.*, 1987).

Klinische Bezüge bestehen auch direkt zum parieto-insulären Kortex. So konnte mit einem Test gezeigt werden, dass Patienten mit kortikalen Läsionen, die den Bereich der hinteren Insel einschließen, im Gegensatz zu Patienten mit Ausfällen in anderen Kortexarealen, Veränderungen in der Wahrnehmung der subjektiven visuellen Vertikalen aufweisen (Brandt *et al.*, 1994).

Berthoz und Viaud-Delmon (1999) betonen die Bedeutung von räumlichen Orientierungsprozessen bei psychiatrischen Störungen. Die Autoren verweisen auf Zusammenhänge zwischen Angst und vestibulärem System sowie auf das bisher wenig untersuchte Problem der individuellen Konstruktion des Raumes. Räumliche Desorientierung könne dabei als Ausdruck einer Veränderung der multisensorischen Integration betrachtet werden (Berthoz und Viaud-Delmon, 1999). Auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei räumlichen

Orientierungsprozessen wurden auf möglicherweise verschiedene multisensorische kortikale Mechanismen zurückgeführt (Viaud-Delmon *et al.*, 1998; Berthoz und Viaud-Delmon, 1999).

Die Beispiele zeigen, dass erweiterte Kenntnisse von den neuronalen Prozessen der räumlichen Orientierung und der Bewegungswahrnehmung zu einem tieferen Verständnis der entsprechenden Krankheitssymptome führen können.

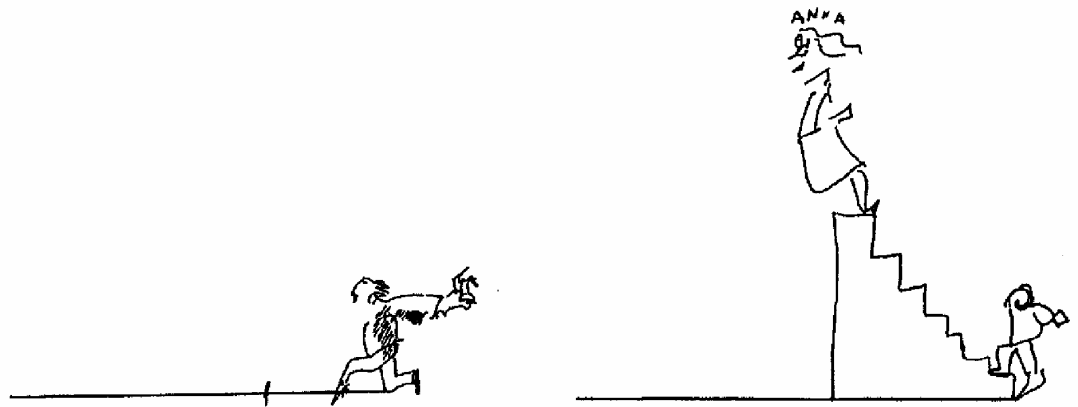


Abbildung 4-2:

Zeichnungen von Federico Fellini bei der neuropsychologischen Untersuchung des Neglects. Auf der horizontalen Grundlinie rechts und links sollte jeweils die subjektive Mitte markiert werden. Diese war bei F.F. aufgrund der eingeschränkten Wahrnehmung der linken Seite deutlich nach rechts verschoben (Cantagallo und Della, 1998).

4.3 Ausblick

Im Rahmen aufbauender Experimente sollen die bisher noch nicht eindeutig interpretierbaren kortikalen Areale im Bereich des Sulcus centralis und im temporo-parietalen Kortex weiter untersucht werden. Mittels der angewandten statistischen und grafischen Verfahren können mögliche Gemeinsamkeiten der visuell-vestibulären Reizverarbeitung mit der Reizverarbeitung anderer Stimulusqualitäten dargestellt werden. Das Probandenkollektiv steht hierzu weiterhin zur Verfügung. Mehrere Ansätze sind denkbar:

Insbesondere die *somatosensorische Stimulation* erscheint vielversprechend, da Ergebnisse einer multimodalen Studie am Menschen somatosensorisch-vestibuläre Areale in Insel und temporo-parietalem Kortex zeigen konnten (Bottini *et al.*, 2001). Ein geeigneter Stimulus wurde bereits von J. Wolfert und R. Wenzel am *Berlin Neuroimaging Center* entwickelt. Die Ergebnisse könnten Aufschluss über die genaue Lokalisation der Areale 3a und 2v sowie über mögliche somatosensorische Eigenschaften des *hPIVC* geben.

Ebenso könnten erweiterte *visuelle Experimente* zu einer weiteren Charakterisierung der beschriebenen Kortexareale beitragen. Da der selektive *MT*-Stimulus nur als Fremdbewegung wahrgenommen wird, wären von Eigenbewegungsempfinden auslösenden Reizen, wie sie die Zirkularvektion oder ein radial expandierendes Punktmuster (*Flowfield*) darstellen, zusätzliche Informationen zu erwarten. Die These einer möglichen reziprok-inhibitorischen Interaktion zwischen visuellem und vestibulärem System ließe sich gezielter überprüfen.

Auditorische Bewegungsstimuli könnten bei der Identifizierung der bewegungssensitiven temporalen und parietalen Areale hilfreich sein. Auditorische Aufmerksamkeitsprozesse führten im oberen Temporallappen und in der hinteren Insel zu erhöhter Aktivität (Downar *et al.*, 2000; Parker *et al.*, 1992); akustische Bewegungsstimuli gingen mit einem erhöhten rCBF im Parietallappen (Griffiths *et al.*, 1998) sowie einer rechtsdominanten Aktivierung im Temporallappen einher (Baumgart *et al.*, 1999). Letztere wurde von den Autoren in Zusammenhang mit räumlichen Orientierungsprozessen gebracht.

5 Zusammenfassung

Unsere Fähigkeit, adäquat im Raum interagieren zu können, hängt entscheidend vom Zusammenspiel von vestibulärem-, visuellem- und somatosensorischen System ab. In elektrophysiologischen Studien an verschiedenen Affenspezies konnte gezeigt werden, dass kein primärer vestibulärer Kortex existiert. Allerdings wurden mehrere kortikale Areale identifiziert, die Afferenzen aus den Vestibularorganen erhalten und somit ein *vestibuläres kortikales System* bilden. Dieses umfasst beim Affen Teile des parietalen Kortex (*Area 2v*, *Area 7*), des Sulcus centralis (*Area 3a*), des Temporallappens (*MT/MST*, *VPS*) sowie den parieto-insulären Kortex (*PIVC*). Die Areale zeigten weiterhin multimodale Eigenschaften, da sie auch bei visueller- (*2v*, *7*, *MT/MST*, *VPS*, *PIVC*) und bei somatosensorischer Stimulation (*PIVC*, *3a*) eine erhöhte neuronale Aktivität aufwiesen. Diese multimodale Integration kann als neuronale Basis der Bewegungswahrnehmung aufgefasst werden.

Ziel dieser Arbeit war es, kortikale Prozesse der Bewegungswahrnehmung beim Menschen darzustellen. Hierzu sollten Areale des menschlichen vestibulären kortikalen Systems identifiziert werden, die auch durch visuelle Bewegungsstimulation aktivierbar sind. Als Methode stand die funktionelle Kernspintomografie (fMRI) zur Verfügung. Um eine Vergleichbarkeit sowohl interindividuell als auch mit den Daten aus den tierexperimentellen Studien zu ermöglichen, sollten die Ergebnisse auf dreidimensional rekonstruierte Modelle der Probandengehirne projiziert werden.

Bei fünf Probanden wurden bei vestibulärer kalorischer Reizung und visueller Bewegungsstimulation Messungen mit der funktionellen Kernspintomografie durchgeführt. Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte anhand des Allgemeinen Linearen Modells mit anschließender Konjunktionsanalyse zur Darstellung überlappender kortikaler Areale. Aus den hochauflösenden anatomischen Messungen wurden präzise dreidimensionale Modelle des Kortex erstellt, auf denen nach grafischer Auffaltung die individuellen Lokalisationen und die interindividuelle anatomische Variabilität der jeweiligen Hirnareale deutlich wurden. Die funktionelle Charakterisierung durch *zwei verschiedene* Versuchsparadigmen ermöglichte dabei einen interindividuellen Vergleich der Aktivierungen.

Areale der visuell-vestibulären Bewegungswahrnehmung beim Menschen konnten im parieto-insulären und temporo-parietalen Kortex sowie im Okzipitallappen, Sulcus centralis und Cingulum gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der tierexperimentellen Arbeiten und Hinweisen aus zumeist unimodalen humanen Bildgebungsstudien können die ermittelten Areale Teilbereichen eines komplexen kortikalen Systems räumlicher Orientierungsprozesse zugeordnet werden. Insbesondere die kortikale Integration von Afferenzen aus verschiedenen Sinnesorganen ließ sich am Beispiel der gemeinsamen Aktivierungen visueller und vestibulärer Stimuli belegen. Die dominante Rolle der rechten Hemisphäre wurde in diesem Zusammenhang deutlich. Bei den

temporo-parietalen Aktivierungen handelt es sich möglicherweise um humane Analoga der Areale 2v, 7 oder VPS des Affen. Bei den BOLD-Signal-Anstiegen im Bereich des Sulcus centralis liegt eine Interpretation als *Area 3a* nahe. Als sicher kann die Identifikation des *humanen parieto-insulären vestibulären Kortex (hPIVC)* gelten. Die bisher hypothetische Multimodalität der hinteren Insel wurde erstmals im menschlichen Kortex bestätigt. Ebenso konnte zum ersten Mal die Sensitivität des humanen *MT/MST*-Komplexes gegenüber vestibulären Reizen nachgewiesen werden.

6 Literatur

- Ahlfors, S. P., Simpson, G. V., Dale, A. M., Belliveau, J. W., Liu, A. K., Korvenoja, A., Virtanen, J., Huotilainen, M., Tootell, R. B., Aronen, H. J., Ilmoniemi, R. J. (1999). Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI. *J.Neurophysiol.* 82, 2545-2555.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., Guldin, W. O. (1993). Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *J.Comp.Neurol.* 332, 89-104.
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J.Comp.Neurol.* 339, 421-437.
- Andersen R.A., Brotchie P.R., Mazzoni, P. (1992). Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr.Opin.Neurobiol.* 2, 840-846.
- Andersen, R. A. (1997). Neural mechanisms of visual motion perception in primates. *Neuron* 18, 865-872.
- Andersen, R. A., Essick, G. K., Siegel, R. M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230, 456-458.
- Andersen, R. A., Essick, G. K., Siegel, R. M. (1987). Neurons of area 7 activated by both visual stimuli and oculomotor behavior. *Exp.Brain Res.* 67, 316-322.
- Andersen, R. A. Mountcastle, V. B. (1983). The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light- sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J.Neurosci.* 3, 532-548.
- Andersen, R. A., Shenoy, K. V., Snyder, L. H., Bradley, D. C., Crowell, J. A. (1999). The contributions of vestibular signals to the representations of space in the posterior parietal cortex. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 871, 282-292.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu.Rev.Neurosci.* 20, 303-330.
- Attwell, D. Laughlin, S. B. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 21, 1133-1145.
- Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., Wong, E. C., Hyde, J. S. (1993). Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn.Reson.Med.* 30, 161-173.

-
- Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn.Reson.Med.* 25, 390-397.
- Baumgart, F., Gaschler-Markefski, B., Woldorff, M. G., Heinze, H. J., Scheich, H. (1999). A movement-sensitive area in auditory cortex [letter]. *Nature* 400, 724-726.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., Dieterich, M. (2001). Multisensory Cortical Signal Increases and Decreases During Vestibular Galvanic Stimulation (fMRI). *J.Neurophysiol.* 85, 886-899.
- Berthoz, A., Viaud-Delmon, I. (1999). Multisensory integration in spatial orientation. *Curr.Opin.Neurobiol.* 9, 708-712.
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Phys.Rev* 70, 460-474.
- Bottini, G., Karnath, H. O., Vallar, G., Sterzi, R., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., Paulesu, E. (2001). Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain* 124, 1182-1196.
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., Passingham, R. E., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp.Brain Res* 99, 164-169.
- Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H., Heeger, D. J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J.Neurosci.* 16, 4207-4221.
- Bradley, D. C., Maxwell, M., Andersen, R. A., Banks, M. S., Shenoy, K. V. (1996). Mechanisms of heading perception in primate visual cortex. *Science* 273, 1544-1547.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., Dieterich, M. (1998). Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121, 1749-1758.
- Brandt, T., Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 871, 293-312.
- Brandt, T., Dieterich, M., Danek, A. (1994). Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann.Neurol.* 35, 403-412.
- Bremmer, F., Kubischik, M., Pekel, M., Lappe, M., Hoffmann, K. P. (1999). Linear vestibular self-motion signals in monkey medial superior temporal area. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 871, 272-281.
- Bruce, C., Desimone, R., Gross, C. G. (1981). Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J.Neurophysiol.* 46, 369-384.

- Bucher, S. F., Dieterich, M., Seelos, K. C., Brandt, T. (1997). Sensorimotor cerebral activation during optokinetic nystagmus. A functional MRI study. *Neurology* 49, 1370-1377.
- Bucher, S. F., Dieterich, M., Wiesmann, M., Weiss, A., Zink, R., Yousry, T. A., Brandt, T. (1998). Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann.Neurol.* 44, 120-125.
- Büttner, U., Buettner, U. W. (1978). Parietal cortex (2v) neuronal activity in the alert monkey during natural vestibular and optokinetic stimulation. *Brain Res.* 153, 392-397.
- Buxton, R. B., Frank, L. R. (1997). A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 17, 64-72.
- Cantagallo, A., Della, S. S. (1998). Preserved insight in an artist with extrapersonal spatial neglect. *Cortex* 34, 163-189.
- Cappa, S., Sterzi, R., Vallar, G., Bisiach, E. (1987). Remission of hemineglect and anosognosia during vestibular stimulation. *Neuropsychologia* 25, 775-782.
- Carman, G. J., Drury, H. A., Van Essen, D. C. (1995). Computational methods for reconstructing and unfolding the cerebral cortex. *Cereb.Cortex.* 5, 506-517.
- Cohen, J. (1968). Multiple Regression as a General Data-Analytic System. *Psych.Bull.* 70, 426-443.
- Cohen, M. S. (1997). Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 6, 93-103.
- Cornette, L., Dupont, P., Rosier, A., Sunaert, S., Van Hecke, P., Michiels, J., Mortelmans, L., Orban, G. A. (1998a). Human brain regions involved in direction discrimination. *J.Neurophysiol.* 79, 2749-2765.
- Cornette, L., Dupont, P., Spileers, W., Sunaert, S., Michiels, J., Van Hecke, P., Mortelmans, L., Orban, G. A. (1998b). Human cerebral activity evoked by motion reversal and motion onset. A PET study. *Brain* 121, 143-157.
- Creutzfeldt, O. (1975). Neurophysiological Correlates of Different Fuctionale States of the Brain. In *Brain Works: The Coupling of Function, Metabolism and Blood Flow in the Brain*, eds. Lassen, N. A. Ingvar, D. H., 21-46. Munksgaard.
- Crowell, J. A., Banks, M. S., Shenoy, K. V., Andersen, R. A. (1998). Visual self-motion perception during head turns. *Nat.Neurosci.* 1, 732-737.
- DeYoe, E. A., Van Essen, D. C. (1988). Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends Neurosci.* 11, 219-226.

-
- Dieterich, M., Bucher, S. F., Seelos, K. C., Brandt, T. (1998). Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion- sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study. *Brain* 121, 1479-1495.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat.Neurosci.* 3, 277-283.
- Duffy, C. J. (1998). MST neurons respond to optic flow and translational movement. *J.Neurophysiol.* 80, 1816-1827.
- Dumoulin, S. O., Bittar, R. G., Kabani, N. J., Baker, C. L. J., Le Goualher, G., Bruce, P. G., Evans, A. C. (2000). A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. *Cereb.Cortex* 10, 454-463.
- Dupont, P., Orban, G. A., De Bruyn, B., Verbruggen, A., Mortelmans, L. (1994). Many areas in the human brain respond to visual motion. *J.Neurophysiol.* 72, 1420-1424.
- Duus, P. (1995) *Neurologisch-topische Diagnostik*. 6. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T., Wenzel, R. (2002). Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 17, 1384-1393.
- Faugier-Grimaud, S., Ventre, J. (1989). Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in a monkey (*Macaca fascicularis*). *J.Comp.Neurol.* 280, 1-14.
- Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 83, 1140-1144.
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462-464.
- Frahm, J., Kruger, G., Merboldt, K. D., Kleinschmidt, A. (1996). Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn.Reson.Med.* 35, 143-148.
- Fredrickson, J. M., Scheid, P., Figge, U., Kornhuber, H. H. (1966). Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp.Brain Res* 2, 318-327.
- Friberg, L., Olsen, T. S., Roland, P. E., Paulson, O. B., Lassen, N. A. (1985). Focal increase of blood flow in the cerebral cortex of man during vestibular stimulation. *Brain* 108, 609-623.

- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2, 45-53.
- Furman, J. M., Crumrine, P. K., Reinmuth, O. M. (1990). Epileptic nystagmus. *Ann.Neurol.* 27, 686-688.
- Galati, G., Pappata, S., Pantano, P., Lenzi, G. L., Samson, Y., Pizzamiglio, L. (1999). Cortical control of optokinetic nystagmus in humans: a positron emission tomography study. *Exp.Brain Res* 126, 149-159.
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R., Mesulam, M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 122, 1093-1106.
- Gjedde, A., Marrett, S. (2001). Glycolysis in neurons, not astrocytes, delays oxidative metabolism of human visual cortex during sustained checkerboard stimulation in vivo. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 21, 1384-1392.
- Goebel, R., Khorram-Sefat, D., Muckli, L., Hacker, H., Singer, W. (1998). The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur.J.Neurosci.* 10, 1563-1573.
- Graziano, M. S., Andersen, R. A., Snowden, R. J. (1994). Tuning of MST neurons to spiral motions. *J.Neurosci.* 14, 54-67.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., Zilles, K. (2001). Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage.* 14, 617-631.
- Griffiths, T. D., Rees, G., Rees, A., Green, G. G., Witton, C., Rowe, D., Buchel, C., Turner, R., Frackowiak, R. S. (1998). Right parietal cortex is involved in the perception of sound movement in humans. *Nat.Neurosci.* 1, 74-79.
- Grüsser, O. J., Pause, M., Schreiter, U. (1990a). Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Maca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J.Physiol.* 430, 559-583.
- Grüsser, O. J., Pause, M., Schreiter, U. (1990b). Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J.Physiol.* 430, 537-557.
- Guldin, W. O., Akbarian, S., Grüsser, O. J. (1992). Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex: a study in squirrel monkeys (*saimiri sciureus*). *J.Comp.Neurol.* 326, 375-401.

-
- Guldin, W. O., Grüsser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends.Neurosci.* 21, 254-259.
- Heeger, D. J., Huk, A. C., Geisler, W. S., Albrecht, D. G. (2000). Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nat.Neurosci.* 3, 631-633.
- Jueptner, M., Weiller, C. (1995). Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?-implications for PET and fMRI. *Neuroimage.* 2, 148-156.
- Kandel, E. R. (1991). Perception of Motion, Depth and Form. In *Principles of Neural Science*, eds. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Thomas, M. J., 441-464. Elsevier.
- Karnath, H. O., Sievering, D., Fetter, M. (1994). The interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation to subjective "straight ahead" orientation in man. *Exp.Brain Res* 101, 140-146.
- Kawano, K., Sasaki, M., Yamashita, M. (1980). Vestibular input to visual tracking neurons in the posterior parietal association cortex of the monkey. *Neurosci.Lett.* 17, 55-60.
- Kelly, J.P. (1991). The Sense of Balance. In *Principles of Neural Science*, eds. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Thomas, M. J., 500-511. Elsevier.
- Kim, Y. H., Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Mesulam, M. M. (1999). The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage* 9, 269-277.
- Kleinschmidt, A., Thilo, K., Buchel, C., Gresty, M., Bronstein, A., Frackowiak, R (1999). Cerebral Processing of Visual-Motion as Object- or Self.Motion. *Neuroimage* 9[6], 860.
- Kuhberg, M., Wenzel, R., Fasold, O., von Brevern, M., Ploner, C. J., Obrig, H., Lempert, T., Villringer, A (2001). Cortical representation of the human vestibular system. *Neuroimage* 13[6], 1207.
- Lauritzen, M. (2001). Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 21, 1367-1383.
- Lobel, E., Kleine, J. F., Bihan, D. L., Leroy-Willig, A., Berthoz, A. (1998). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J.Neurophysiol.* 80, 2699-2709.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.
- Madsen, P. L., Linde, R., Hasselbalch, S. G., Paulson, O. B., Lassen, N. A. (1998). Activation-induced resetting of cerebral oxygen and glucose uptake in the rat. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 18, 742-748.

- Magistretti, P. J., Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos.Trans.R.Soc.Lond. B Biol.Sci.* 354, 1155-1163.
- Malonek, D., Grinvald, A. (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 272, 551-554.
- Mansfield, P., Maudsley, A. A. (1977). Medical imaging by NMR. *Br.J.Radiol.* 50, 188-194.
- Maunsell, J. H., Van Essen, D. C. (1983). The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J.Neurosci.* 3, 2563-2586.
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann.Neurol.* 10, 309-325.
- Mesulam, M. M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos.Trans.R.Soc.Lond. B Biol.Sci.* 354, 1325-1346.
- Müri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E. A., Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 60, 445-448.
- Nudo, R. J., Masterton, R. B. (1986). Stimulation-induced [14C]2-deoxyglucose labeling of synaptic activity in the central auditory system. *J.Comp.Neurol.* 245, 553-565.
- O'Craven, K. M., Rosen, B. R., Kwong, K. K., Treisman, A., Savoy, R. L. (1997). Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT-MST. *Neuron* 18, 591-598.
- Obrig, H., Hirth, C., Junge-Hülsing, J. G., Doge, C., Wolf, T., Dirnagl, U., Villringer, A. (1996). Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J.Appl.Physiol.* 81, 1174-1183.
- Ödkvist, L. M., Schwarz, D. W., Fredrickson, J. M., Hassler, R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Exp.Brain Res* 21, 97-105.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 87, 9868-9872.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic

-
- resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys.J.* 64, 803-812.
- Olson, C. R., Musil, S. Y., Goldberg, M. E. (1996). Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J.Neurophysiol.* 76, 3285-3300.
- Parker, F., Tzourio, N., Blond, S., Petit, H., Mazoyer, B. (1992). Evidence for a common network of brain structures involved in parkinsonian tremor and voluntary repetitive movement. *Brain Res.* 584, 11-17.
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 34, 475-483.
- Penfield, W. (1957). Vestibular sensation and the cerebral cortex. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 66, 691-698.
- Powell, T. P. S., Mountcastle, V. B. (1959). Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: A correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull.Johns Hopk.Hosp.* 105, 133-162.
- Price, C. J., Friston, K. J. (1997). Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage.* 5, 261-270.
- Prichard, J., Rothman, D., Novotny, E., Petroff, O., Kuwabara, T., Avison, M., Howseman, A., Hanstock, C., Shulman, R. (1991). Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 88, 5829-5831.
- Purcell, E. M., Tottey, H. C., Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phys.Rev* 69, 37-38.
- Rees, G., Friston, K., Koch, C. (2000). A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nat.Neurosci.* 3, 716-723.
- Roy, C., Sherrington, C. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. *J.Physiol.* 11, 85-108.
- Rubens, A. B. (1985). Caloric stimulation and unilateral visual neglect. *Neurology* 35, 1019-1024.
- Sapppay-Mariniier, D., Calabrese, G., Fein, G., Hugg, J. W., Biggins, C., Weiner, M. W. (1992). Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 12, 584-592.
- Schwartz, W. J., Smith, C. B., Davidsen, L., Savaki, H., Sokoloff, L., Mata, M., Fink, D. J., Gainer, H. (1979). Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* 205, 723-725.

- Schwarz, D. W., Deecke, L., Fredrickson, J. M. (1973). Cortical projection of group I muscle afferents to areas 2, 3a, and the vestibular field in the rhesus monkey. *Exp.Brain Res* 17, 516-526.
- Sereno, M. I., Dale, A. M., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Brady, T. J., Rosen, B. R., Tootell, R. B. (1995). Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268, 889-893.
- Shulman, R. G., Blamire, A. M., Rothman, D. L., McCarthy, G. (1993). Nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy of human brain function. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 90, 3127-3133.
- Shulman, R. G., Rothman, D. L. (1998). Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95, 11993-11998.
- Sibson, N. R., Dhankhar, A., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L., Shulman, R. G. (1998). Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95, 316-321.
- Snyder, L. H., Grieve, K. L., Brochie, P., Andersen, R. A. (1998). Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 394, 887-891.
- Sokoloff, L. (1981). Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 1, 7-36.
- Stehling, M.K., Nitz, W., Holzknecht, N. (1995). Schnelle und ultraschnelle Magnetresonanztomographie. Grundprinzipien, Pulssequenzen und spezielle Eigenschaften. *Radiologe* 35, 879-893.
- Sunaert, S., Van Hecke, P., Marchal, G., Orban, G. A. (1999). Motion-responsive regions of the human brain. *Exp.Brain Res* 127, 355-370.
- Suzuki, M., Kitano, H., Ito, R., Kitanishi, T., Yazawa, Y., Ogawa, T., Shiino, A., Kitajima, K. (2001). Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res.Cogn Brain Res.* 12, 441-449.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain Thieme, Stuttgart.
- Tanaka, K., Hikosaka, K., Saito, H., Yukie, M., Fukada, Y., Iwai, E. (1986). Analysis of local and wide-field movements in the superior temporal visual areas of the macaque monkey. *J.Neurosci.* 6, 134-144.

-
- Tanaka, K., Saito, H. (1989). Analysis of motion of the visual field by direction, expansion/contraction, and rotation cells clustered in the dorsal the medial superior temporal area of the macaque monkey. *J.Neurophysiol.* 62, 626-641.
- Thier, P., Erickson, R. G. (1992). Vestibular input to visual-tracking neurons in area MST of awake rhesus monkeys. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 656, 960-963.
- Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A., Tikhonov, A. (2001). Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage* 14, S33-S39.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water proto in whole blood at high field. *Biochim.Biophys.Acta* 714, 265-270.
- Tootell, R. B., Dale, A. M., Sereno, M. I., Malach, R. (1996). New images from human visual cortex. *Trends Neurosci.* 19, 481-489.
- Tootell, R. B., Hadjikhani, N., Hall, E. K., Marrett, S., Vanduffel, W., Vaughan, J. T., Dale, A. M. (1998). The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron* 21, 1409-1422.
- Tootell, R. B., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Malach, R., Born, R. T., Brady, T. J., Rosen, B. R., Belliveau, J. W. (1995). Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J.Neurosci.* 15, 3215-3230.
- Vafaei, M. S., Meyer, E., Marrett, S., Paus, T., Evans, A. C., Gjedde, A. (1999). Frequency-dependent changes in cerebral metabolic rate of oxygen during activation of human visual cortex. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 19, 272-277.
- Van Essen, D. C., Drury, H. A., Joshi, S., Miller, M. I. (1998). Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 95, 788-795.
- Vanduffel, W., Fize, D., Mandeville, J. B., Nelissen, K., Van Hecke, P., Rosen, B. R., Tootell, R. B., Orban, G. A. (2001). Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron* 32, 565-577.
- Viaud-Delmon, I., Ivanenko, Y. P., Berthoz, A., Jouvent, R. (1998). Sex, lies and virtual reality. *Nat.Neurosci.* 1, 15-16.
- Villringer, A., Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc.Brain Metab.Rev.* 7, 240-276.
- Vogt B.A., Pandya, D. N. (1978). Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1) in the rhesus monkey. *J.Comp.Neurol.* 177, 179-191.

- Vogt, B. A., Finch, D. M., Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb.Cortex* 2, 435-443.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J.Comp.Neurol.* 359, 490-506.
- Watson, J. D., Myers, R., Frackowiak, R. S., Hajnal, J. V., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Shipp, S., Zeki, S. (1993). Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cereb.Cortex* 3, 79-94.
- Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M., Danek, A., Weindl, A., Minoshima, S., Ziegler, S., Schwaiger, M., Brandt, T. (1996). Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain* 119, 101-110.
- Wenzel, R., Obrig, H., Ruben, J., Villringer, K., Thiel, A., Bernading, J., Dirnagl, U., Villringer, A. (1996). Cerebral blood oxygenation changes induced by visual stimulation in humans. *J.Biomed.Optics* 1, 399-404.
- Zeki, S. (1993). The visual association cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.* 3, 155-159.
- Zeki, S., Watson, J. D., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., Frackowiak, R. S. (1991). A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J.Neurosci.* 11, 641-649.

7 Abkürzungen

ALM	Allgemeines Lineares Modell
BOLD	<i>Engl.</i> Blood oxygen level dependent
CBF/rCBF	Zerebraler Blutfluss/regionaler zerebraler Blutfluss
CS	Sulcus centralis
[deoxy-Hb]	Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins
EPI	Echo-planar-imaging
FEF	Frontales Augenfeld
F.F.	Federico Fellini
Fov	<i>Engl.</i> Field of view; Bildgröße in Pixeln
fMRI	<i>Engl.</i> functional Magnetic-Resonance-Imaging = funktionelle Kernspintomografie
FWHM	<i>Engl.</i> Full width at half maximum; Parameter des Gauss Filters
Gts	Gyrus temporalis superior
IP	Sulcus intraparietalis
Ins.	Insel
LFP	lokale Feld- Potentiale
kl-mt	Konjunktionsanalyse von linker vestibulärer kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation
kr-mt	Konjunktionsanalyse von rechter vestibulärer kalorischer Stimulation und visueller Bewegungsstimulation
MRI	<i>Engl.</i> Magnetic Resonance Imaging = konventionelle Kernspintopmografie
MT/MST/MSTd	Mediales temporaler/ medialer superiorer temporaler Kortex/ dorsaler MST
MUA	Multi-Unit Aktivität
[oxy-Hb]	Konzentration des oxygenierten Hämoglobins
PET	Positronenemissionstomografie
PIVC/ hPIVC	Parieto-insulärer vestibulärer Kortex/ humaner parieto-insulärer vestibulärer Kortex
Sci	Sulcus circularis insulae
SI	Sulcus lateralis

Stc	<i>Engl.</i> slice time course, zweidimensionaler funktioneller Datensatz
STP	Superior-temporales polysensorisches Areal
Sts	Sulcus temporalis superior
T1/T2/T2*	Zeitkonstanten für den Zerfall der Magnetisierung
TE	<i>Engl.</i> Time to echo; Zeit des MRI-Echos
TR	<i>Engl.</i> Time to repeat; Wiederholungszeit der MRI-Sequenz
V1-V4	Frühe visuelle Areale
VPS	<i>Engl.</i> Visual posterior sylvian Area

8 Danksagung

Danke an die Probanden, insbesondere an Swantje Grützmacher, Heike Libnow und Stefan Hain. Weiterhin an Rüdiger Wenzel, Marc Kuhberg, Michael von Brevern, Arno Villringer, Hellmuth Obrig und Thomas Lempert für die freundschaftliche Zusammenarbeit und den moralischen Support. Danke vor allem an Rüdiger und Arno für Förderung, Motivation und Wohlwollen.

Meinen Eltern danke ich für die großzügige Unterstützung des Studiums und besonders für die finanzielle Unterstützung während der Promotionszeit.

Danke an Thomas Krause für die Einarbeitung und an Jan Brocke und Tobias Donner für den Erfahrungsaustausch.

Danke an die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das National Institute of Health der Vereinigten Staaten von Amerika (NIH) für die finanziellen Hilfen.

Danke an Frau Krausche.

Und an Michaela.

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Oliver Fasold, dass die hier vorliegende Dissertation zum Thema „Charakterisierung bewegungssensitiver kortikaler Areale mittels funktioneller Kernspintomografie“ von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Die Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Alle benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben. Die Dissertation wird erstmalig und nur an der Humboldt-Universität / Berlin eingereicht.

Oliver Fasold

Berlin, den 13.09.04
